
Entwicklung eines Verfahrens zur Bestimmung der dermalen Resorptionsverfügbarkeit bodenassoziierter Mineralölkohlenwasserstoffe

vorgelegt von
Diplom-Ingenieurin
Mandy Görnitz
geboren in Dresden

von der Fakultät III – Prozesswissenschaften –
der Technischen Universität Berlin
zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der Ingenieurwissenschaften
– Dr.-Ing. –

genehmigte Dissertation

Promotionsausschuss:

Vorsitzender: Prof. Dr. rer. nat. Matthias Finkbeiner

Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Wolfgang Rotard

Gutachterin: Prof. Dr. rer. nat. Gabriele E. Schaumann

Tag der wissenschaftlichen Aussprache: 22. Mai 2015

Berlin 2015

DANKSAGUNG

Auf dem langen Weg bis zur Fertigstellung dieser Arbeit haben mich viele Menschen begleitet und auf ganz unterschiedliche Art und Weise unterstützt. Ihnen allen möchte ich an dieser Stelle danken.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. rer. nat. Wolfgang Rotard für die Bereitstellung aller Mittel und Ressourcen, die für die Bearbeitung des Forschungsthemas notwendig waren, für seine Unterstützung, für den gewährten Freiraum sowie für die Begutachtung der Dissertation. Frau Prof. Dr. rer. nat. Gabriele E. Schaumann danke ich ebenfalls für ihre Gutachtertätigkeit sowie für ihren Zuspruch und die motivierenden Denkanstöße, die mich ermutigten, in einer bereits fortgeschrittenen Phase der Promotion noch einmal neue Wege einzuschlagen. Für die bereitwillige Übernahme des Promotionsausschussvorsitzes danke ich Herrn Prof. Dr. rer. nat. Matthias Finkbeiner.

Ich bedanke mich bei meinen KollegInnen und FreundInnen für die schöne Zeit, die ich am FG Umweltchemie gemeinsam mit ihnen verbringen durfte, für die tolle Zusammenarbeit, die angenehme Arbeitsatmosphäre, für inspirierende Ideen, kritische Nachfragen und erhellende Kaffeepausen. Mein Dank gilt insbesondere Wolfgang Frenzel, Sven Klemer, Olaf Holm, Christina Pieper, Andrea Liese, Christian Nitschke, Anne Frohnert und Robert Hatton. Bei Herta Klein und Karin Kördel bedanke ich mich herzlich für ihre stete und zuverlässige Unterstützung in nicht fachlichen Angelegenheiten.

Mein ganz besonderer Dank gilt den vielen Studierenden, die mich im Rahmen ihrer Studien-Bachelor-, Diplom- und Masterarbeiten unterstützt und dabei einen Großteil der Laborarbeit geleistet haben; ich danke insbesondere Moritz Werkenthin, Paul Kober, Alexander Metzke, Helen Sünder, Anna Lederer, Uta Träger und Katrin Klobe.

Auch außerhalb des Fachgebiets fand ich Unterstützung: Die regelmäßigen AGx-Treffen mit Hendrik Paar, Susanne Hennig, Anne König, Andrea Liese und Marlene Lange haben mich immer wieder motiviert und inspiriert. Marlene Lange danke ich darüber hinaus für ihre wertvolle und unverzichtbare Unterstützung im Rahmen unsere wöchentlichen Treffen, für die vielen Stunden voller Fragen und Antworten, für die Ermutigung zu ungewöhnlichen Denk- und Lösungsansätzen sowie für das Korrekturlesen der Rohversion dieser Arbeit.

Ich danke meiner Familie für ihre stetige Unterstützung und insbesondere meinem Bruder Nico Görnitz für die Zeit, Energie und sein Know-how, das er investiert hat, um meine Ideen zu unterstützen, wo sie an ihre fachlichen Grenzen stießen. Bei der nötigen Abgrenzung von der Arbeit half mir mein Sohn Jannis – er sorgte für die regelmäßige Rückbesinnung auf die wesentlichen Dinge in meinem Leben und bereicherte es ungemein. Matthias Michael danke ich für seine Geduld, fürs Zuhören, fürs Mitdenken, fürs Ablenken, für das Endlektorat dieser Dissertation und für so viel mehr...

KURZFASSUNG

Mineralölkohlenwasserstoffe (MKW) gehören zu den am weitesten verbreiteten Bodenkontaminanten weltweit. Die Notwendigkeit, im Rahmen einer Risikoabschätzung den dermalen Aufnahmepfad zu untersuchen, ist gesetzlich festgeschrieben. Sie erfolgt bislang auf der Grundlage der Gesamtgehaltsbestimmung im Boden, was in der Regel zu einer deutlichen Überschätzung des vom Boden ausgehenden Gefährdungspotentials führt. Eine realistischere Risikoabschätzung kann mit der Bestimmung des resorptionsverfügbaren Stoffmassenanteils erfolgen.

Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung eines Verfahrens, das die Bestimmung der Höhe des dermal resorptionsverfügbaren Analytmassenanteils bodengebundener MKW ermöglicht. Dazu wurden zwei Methoden getestet: Die dynamische Gas-Diffusionszelle (DyGa-Zelle) und die 2D-Sorption an C18.

Die DyGa-Zelle ist eine am FG Umweltchemie der TU Berlin entwickelte Durchfluss-Diffusionszelle. Die Untersuchungen ergaben, dass sie die Bestimmung des gesamten aus dem Boden mobilisierbaren Analytmassenteils ermöglicht (für Stoffe mit einem Dampfdruck \geq n-Pentadecan). Strömungs- und geometriebedingte Turbulenzen innerhalb der DyGa-Zelle verhindern jedoch die Ermittlung des dermal resorptionsverfügbaren Analytmassenanteils.

Die 2D-Sorption an C18 ist ein Verfahren, bei dem C18-Extraktionsdisks als festes, hydrophobes, zweidimensionales Adsorptionsmittel verwendet werden. Es wurden zwei Varianten getestet: Das offene und das geschlossene System. Das offene System ist, unter gewissen Voraussetzungen, geeignet, den maximalen dermal resorptionsverfügbaren Anteil zu bestimmen: Für das untersuchte Substanzspektrum wurden Werte zwischen 8 % (n-Pentadecan bei 12 °C) und 56 % (Naphthalin bei 24 °C) ermittelt. Das geschlossene System liefert Informationen zum Ausmaß und zur Kinetik der Bodendesorption. In Kombination mit dem „Finite Dose Skin Permeation-Calculator“ – einer Software zur Berechnung der dermalen Absorption – ist zudem die Bestimmung des dermal absorbierten Analytmassenanteils (AF), im Rahmen eines worst-case-Expositionsszenarios, möglich.

Bei der Untersuchung des Einflusses der Umgebungstemperatur auf die dermale Resorptionsverfügbarkeit wurde, mit Hilfe des Verfahrens der 2D-Sorption an C18, festgestellt, dass leichter flüchtige Analyten, wie z.B. Cumol und n-Decan, durch eine Temperaturänderung im Bereich von 12 °C–32 °C nur wenig beeinflusst werden. Ein starker Einfluss der Umgebungstemperatur ist hingegen auf die weniger flüchtigen Analyten, wie z.B. Biphenyl und n-Pentadecan, zu verzeichnen: Deren resorptionsverfügbare Analytmassenanteile erreichten bei 24 °C ein deutliches Maximum (im Vergleich zu 12 °C und 32 °C).

Mit dem hier entwickelten Verfahren der 2D-Sorption an C18 wurde, unter Voraussetzung der noch ausstehenden, erfolgreichen Validierung, das Potential geschaffen, die Risikoabschätzung der dermalen Absorption von MKW aus Böden deutlich zu verbessern.

ABSTRACT

Petroleum hydrocarbons (PHC) belong to the most widespread soil pollutants worldwide. Within the assessment of potential health risks due to PHC exposure via contaminated soils, an examination of the dermal absorption of soil contaminants is legally required. Typically, the total extractable amount of a contaminant in soil serves as a basis for risk assessment concerning the dermal uptake route. Thus, the risk induced by contaminated soil is clearly overestimated in most cases. A more realistic risk assessment could be achieved by the determination of the dermal available fraction.

The aim of the present thesis was to develop a method that enables the determination of the dermal available fraction of soil-associated PHC. Therefore, two methods were tested: a dynamic diffusion cell and 2D-sorption onto C18.

The specially designed flow-through diffusion cell was developed at the chair of environmental chemistry of the TU Berlin. Results of the study show, that it enables the determination of the PHC-fraction which is mobilized from soil under simulated dermal exposure conditions (for analytes with a vapor pressure \geq n-pentadecane). However, the determination of the dermal available PHC-fraction is not possible because of turbulent flows taking place within the diffusion cell, caused by its specific design and geometry.

For 2D-Sorption onto C18 solid, hydrophobic and two-dimensional C18-extraction disks were used for adsorption of soil contaminants. Two different experimental setups were developed and tested: an open and a closed system. Under certain prerequisites, the open system enables the determination of the maximum dermal available fraction: values of examined substances ranged from 8 % (n-pentadecane at 12 °C) to 56 % (naphthalene at 24 °C). Information concerning the extent and kinetics of PHC-desorption from soil were gained from the closed system. Moreover, the results of the closed system can be used as input data for the „Finite Dose Skin Permeation-Calculator“ – a software to calculate the extent of dermal absorption. Thus, calculation of the dermal absorbed analyte fraction from soil becomes possible for worst-case exposure scenarios.

Furthermore, the method of 2D-sorption onto C18 enables the ambient temperature's influence on the dermal available fraction to be examined: volatile substances, e.g. cumene and n-decane, are less influenced by temperature changes between 12 °C and 32 °C, whereas less volatile substances, e.g. biphenyl and n-pentadecane, are strongly influenced. For the latter, a clear maximum for the dermal available fraction at a temperature of 24 °C (compared to 12 °C and 32 °C) was observed.

Under the prerequisite of a pending and successful method validation, 2D-sorption onto C18 is believed to offer high potential for significant improvement in the risk assessment of soil-associated PHC.

INHALTSVERZEICHNIS

DANKSAGUNG	I
KURZFASSUNG	III
ABSTRACT	V
INHALTSVERZEICHNIS	VII
SYMBOL- UND ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	XII
1 EINLEITUNG	1
1.1 Motivation.....	1
1.2 Zielstellung	2
1.3 Gliederung der Arbeit.....	3
2 THEORETISCHER HINTERGRUND.....	5
2.1 Mineralölkohlenwasserstoffe (MKW).....	5
2.1.1 Eigenschaften und Toxizität	5
2.1.2 Mobilität im Boden	7
2.1.2.1 Verteilungskoeffizienten.....	7
2.1.2.2 Sorptionsverhalten	11
2.1.3 Verfügbarkeit und Risiko	12
2.2 Dermale Absorption	14
2.2.1 Stofftransport durch die Haut.....	14
2.2.2 Einflussfaktoren auf die dermale Absorption bodenassoziierter Stoffe.....	16
2.2.3 Kenngrößen zur Risikoabschätzung der dermalen Absorption.....	20
2.2.3.1 Der Absorptionsfaktor AF	21
2.2.3.2 Die Absorptionsmassenflussdichte j	22
2.2.3.3 Das Evaporations-/Absorptionsverhältnis χ	24
2.2.4 Methoden zur experimentellen Bestimmung der dermalen Absorption	26
2.2.4.1 In-vivo Methoden	26
2.2.4.2 In-vitro Methoden	28
2.2.5 Mathematische Modelle zur Abschätzung der dermalen Absorption.....	30
2.2.5.1 Mechanistische Modelle.....	30
2.2.5.2 Probabilistische Modelle	32
2.2.5.3 Der Finite Dose Skin Permeation (FDSP-) Calculator	33
2.2.5.4 Abschätzung der dermalen Absorption bodengebundener Substanzen.....	35
2.3 Dermale Resorptionsverfügbarkeit	36
2.3.1 Stand der Forschung	36
2.3.2 Untersuchungsgegenstand der Arbeit	39

3	MATERIAL UND METHODEN	41
3.1	Geräte und Verbrauchsmaterialien	42
3.2	Chemikalien	43
3.3	Boden	44
3.3.1	Charakterisierung	44
3.3.2	Bodenkontamination	44
3.3.3	Flüssig-Extraktion des Bodens	44
3.4	Versuchskomplex I: Stofftransportpfade	46
3.4.1	Versuchsaufbau	46
3.4.1.1	Kontaktversuch	46
3.4.1.2	Wasserversuch	47
3.4.1.3	Schweißversuch	47
3.4.2	Versuchsdurchführung	48
3.4.2.1	Versuchsansatz	48
3.4.2.2	Versuchsauflösung und Extraktion	48
3.4.3	Versuchsauswertung	49
3.4.4	Versuchsüberblick	51
3.5	Versuchskomplex II: DyGa-Zelle	52
3.5.1	Versuchsaufbau	52
3.5.2	Kinetik des Stofftransports	54
3.5.2.1	Versuchsdurchführung	54
3.5.2.2	Versuchsauswertung	56
3.5.3	Strömungscharakterisierung	58
3.5.3.1	Versuchsdurchführung	58
3.5.3.2	Versuchsauswertung	59
3.6	Versuchskomplex III: 2D-Sorption an C18	60
3.6.1	Versuchsaufbau und -durchführung	60
3.6.1.1	Offenes System	61
3.6.1.2	Geschlossenes System	62
3.6.2	Versuchsauswertung	63
3.6.3	Versuchsüberblick	64
3.7	Analytik	65
3.7.1	Messung	65
3.7.2	Datenauswertung	66
3.7.3	Kalibrierung	66
3.7.4	Nachweis- und Bestimmungsgrenzen	67
3.8	Modellierung der dermalen Absorption mittels FDSP-Calculator	69

4	ERGEBNISSE UND DISKUSSION	72
4.1	Versuchskomplex I: Stofftransportpfade	72
4.1.1	Direkter Kontakt versus Luft	73
4.1.2	Einfluss von Wasser.....	79
4.1.3	Einfluss von Schweiß	81
4.1.4	Zusammenfassung.....	83
4.2	Versuchskomplex II: Die Dynamische Gas-Diffusionszelle (DyGa-Zelle).....	84
4.2.1	Kinetik des Stofftransports.....	84
4.2.2	Strömungscharakterisierung.....	87
4.2.2.1	Vertikale Druckausgleichsströmungen	88
4.2.2.2	Turbulenzen	89
4.2.3	Verfahrensbeurteilung	92
4.3	Versuchskomplex III: 2D-Sorption an C18	94
4.3.1	Funktionalität	94
4.3.2	Eignung zur Bestimmung der dermalen Resorptionsverfügbarkeit.....	97
4.3.2.1	Modellvorstellung.....	97
4.3.2.2	Einschränkungen.....	100
4.3.2.3	Schlussfolgerung.....	102
4.3.3	Einflussparameter Umgebungstemperatur	104
4.3.3.1	Temperatureinfluss auf die dermale Resorptionsverfügbarkeit	105
4.3.3.2	Temperatureinfluss auf die Bodendesorption.....	109
4.3.4	FDSP-Modellierung der dermalen Absorption.....	113
4.3.4.1	Statische Applikation	116
4.3.4.2	Dynamische Applikation	121
4.3.4.3	Zusammenfassung.....	128
4.3.5	Verfahrensbeurteilung	130
4.3.6	Perspektive.....	131
4.3.6.1	Methodenvalidierung	131
4.3.6.2	Anwendungsspektrum.....	132
4.3.6.3	QSAR-Potential	133
5	FAZIT UND AUSBLICK.....	134
	LITERATURVERZEICHNIS	139
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	146
	TABELLENVERZEICHNIS	149

ANHANG	152
A Materialien und Geräte	153
B Analytgehalte in den eingesetzten Böden	154
B1 Versuchskomplex I: Stofftransportpfade	154
B2 Versuchskomplex III: 2D-Sorption an C18	155
C Analytik	156
C1 Analyt-Stammlösung	156
C2 Nichtlineare GC-MS-Kalibrierung	157
C3 Nachweis- und Bestimmungsgrenzen	158
D Effizienz der Flüssig-Extraktion der C18-Disks	159
E Versuchskomplex I: Asymmetrieeinfluss auf die Analytmassenverteilung	160
F Versuchskomplex I: Wasserverluste durch Undichtigkeit	162
G Versuchskomplex II: Vertikaler Druckausgleich in der DyGa-Zelle	163
H Versuchskomplex III: Adsorptions-/Desorptionszyklen im offenen System	165
I FDSP-Modellierung (zu Versuchskomplex III)	166
I1 FDSP-Simulationsszenarien	166
I2 FDSP-Simulationsergebnisse	167
J Daten	170
J1 Daten zu Versuchskomplex I: Stofftransportpfade	170
J2 Daten zu Versuchskomplex II: DyGa-Zelle	173
J3 Daten zu Versuchskomplex III: 2D-Sorption an C18	175

SYMBOL- UND ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Symbole		Indizes	
A	Fläche [cm ²]	A	Analyt
AF	Absorptionsfaktor [%]	B	Boden
BG	Bestimmungsgrenze [µg/mL]	H	Haut
c	Stoff-(massen-)konzentration [mg/L]	C18	C18-Disk
^{mol} c	Stoff-(mengen-)konzentration [mol/L]	abs	absorbiert
D	Diffusionskoeffizient [cm ² /h]	ads	adsorbiert
f	Korrekturfaktor [-]	appl	appliziert
J	Massenfluss [µg/h]	des	desorbiert
j	Massenflussdichte [µg/cm ² h]	DRV	dermal resorptionsverfügbar
K	Verteilungskoeffizient [-]	evap	evaporiert
k _p	Permeabilitätskoeffizient [cm/h]	GGW	Gleichgewicht
L	Wasserlöslichkeit [mg/L]	korr	korrigiert
m	Masse [g]	kum	kumulativ
NG	Nachweisgrenze [µg/mL]	max	maximal
p _D	Dampfdruck [kPa]	min	minimal
q	Flächenbeladung [µg/cm ²]		
R	Spannweite		
R ²	Bestimmtheitsmaß		
s	Standardabweichung (absolut)		
t	Zeit [h]		
T	Temperatur [°C]		
V	Volumen [L]		
w	Massenanteil [%]		
WFR	Wiederfindungsrate [%]		
χ	Evaporations-/Absorptionsverhältnis [-]		

Abkürzungen	
Ar1a	Isopropylbenzol
Ar1b	2-Ethyltoluol
Ar2	Biphenyl
cycloC10	trans-Decahydronaphthalin
cycloC12	Bicyclohexyl
MKW	Mineralölkohlenwasserstoffe
nC10	n-Decan
nC14	n-Tetradecan
nC15	n-Pentadecan
nC16	n-Hexadecan
PAK	polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe
PAK2	Naphthalin
PAK2Et	2-Ethyl-naphthalin
PAK3	Anthracen
PAK4	Benzanthracen
C _{org}	organischer Kohlenstoff
SC	Stratum Corneum
WF	Waschflasche

1 EINLEITUNG

1.1 Motivation

Mineralölkohlenwasserstoffe (MKW) und polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) gehören zu den am weitesten verbreiteten Bodenkontaminanten weltweit. Durch die Raffination von Erdölen, Steinkohle- und Braunkohleteeren, sowie durch die Verarbeitung, den Transport, die Lagerung und die Nutzung ihrer Folgeprodukte wie Benzin, Diesel und Heizöl, sind anthropogen verursachte MKW-Verunreinigungen bereits in sämtlichen Umweltkompartimenten zu finden. Seit längerem ist auch bekannt, dass von MKW-Kontaminationen im Boden eine Gefährdung für die menschliche Gesundheit ausgeht, die von wenig bis stark gesundheitsgefährdend und im Falle der PAK sogar bis zu mutagener und kanzerogener Wirkung (Gao et al. 2009) reichen kann.

In der Bundes-Bodenschutz- und Altlastenverordnung (BBodSchV 1999) sind daher bereits eine Reihe an Grenzwerten für die Bereiche Böden und Altlasten verankert, wobei eine Risikoabschätzung bislang auf der Bestimmung von Gesamtgehalten im Boden beruht. Allerdings wird das von bodengebundenen Schadstoffen ausgehende Risiko maßgeblich durch den für den Organismus zur Aufnahme verfügbaren Stoffmassenanteil bestimmt. Eine Risikoabschätzung auf der Grundlage der Gesamtgehaltsbestimmung im Boden führt in der Regel zu einer deutlichen Überschätzung des vom Boden ausgehenden Gefährdungspotentials. Eine realistischere Risikoabschätzung dieses Gefährdungspotentials kann mit der Bestimmung des resorptionsverfügbaren Stoffmassenanteils erfolgen, was im novellierten Anhang der BBodSchV von 2011 bereits gefordert wird.

Speziell für den dermalen Aufnahmepfad von bodengebundenen Stoffen muss dabei beachtet werden, dass nur der Stoffmassenanteil resorptionsverfügbar sein kann, der von der Bodenmatrix desorbiert, d. h. mobilisierbar ist. Davon geht ein weiterer Teil durch Verflüchtigung in die Atmosphäre verloren. Nur der Teil der vom Boden desorbierten Stoffe, der auf die Haut gelangt, kann potentiell dermal absorbiert werden.

Bislang existiert kein Verfahren, das diesen aus dem Boden desorbierten und auf die Hautoberfläche gelangenden Stoffmassenanteil ermitteln kann, der einerseits eine wichtige Ausgangsgröße für die Risikoabschätzung ist und andererseits als Inputparameter für existierende mathematische Modelle zur Berechnung der dermalen Absorption (nicht bodengebundener Stoffe) zur Verfügung stehen würde.

1.2 Zielstellung

Hauptanliegen dieser Arbeit ist die Entwicklung eines Verfahrens, das die Bestimmung der Höhe des dermal resorptionsverfügbaren Anteils von bodengebundenen MKW ermöglicht. Es soll die Expositionssituation „Boden auf Haut“ möglichst realitätsnah nachstellen und die Variation der Umgebungstemperatur zulassen. Es soll praktikabel, robust und für ein breites Spektrum an Analyten und Böden geeignet sein.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zwei Verfahren getestet:

1) Die dynamische Gas-Diffusionszelle (DyGa-Zelle)

Am Fachgebiet Umweltchemie der TU Berlin wurde eine Durchfluss-Diffusionszelle entwickelt, die aus zwei passgenauen, halbzylindrischen Hemisphären besteht. Diese sind aus doppelwandigem Glas gefertigt, die unabhängig voneinander temperiert werden können. Die beiden Hälften sind durch eine hoch gas- und analytdurchlässige Membran getrennt. Eine dünne Schicht des zu untersuchenden Bodens wird auf die Membran appliziert. Aus dem Boden desorbierende Analyten werden mit Hilfe eines Stickstoffstroms, der ober- und unterhalb der Membran entlanggeleitet wird, aus dem Zellinnenraum abtransportiert und in nachgeschalteten Waschflaschen absorbiert. Aus diesen Waschflaschen können zu verschiedenen Probenahmezeitpunkten Teilmengen entnommen und auf ihren Analytmassengehalt hin analysiert werden.

Es wurde untersucht, ob dieses Verfahren geeignet ist, neben dem gesamten aus dem Boden mobilisierbaren Analytmassenanteil die Anteile zu ermitteln, die sich in die Atmosphäre verflüchtigen (obere Hemisphäre) bzw. die zur dermalen Absorption zur Verfügung stehen (untere Hemisphäre).

2) 2D-Sorption an C18

In Anlehnung an ein von Hu und Aitken (Hu & Aitken 2012) angewendetes Verfahren zur Untersuchung der Desorption von PAK aus Boden, wurden C18-Extraktionsdisks als festes, hydrophobes, zweidimensionales Sorptionsmittel verwendet, die die Hautoberfläche simulieren sollen. Diese C18-Disks wurden auf die Oberfläche eines 32 °C warmen Wasserbads (Hautoberflächentemperatur) positioniert und mit einer dünnen Bodenschicht bedeckt. Nach oben hin war das System offen und den Umgebungsbedingungen ausgesetzt. Die aus dem Boden in Richtung „Hautoberfläche“ (dargestellt durch die C18-Disk) diffundierenden Analyten werden an der C18-Disk adsorbiert und nach einer gewissen Expositionszeit extrahiert und analysiert.

Inwiefern der an der C18-Disk adsorbierte Analytmassenanteil dem gesuchten dermal resorptionsverfügbaren Anteil entspricht, war ein Untersuchungsgegenstand dieser Arbeit.

Im Vorfeld der Methodenentwicklung wurde des Weiteren untersucht, welche expositions-spezifischen Stofftransportpfade für die untersuchten Analyten besonders relevant sind, damit diese bei der Methodenentwicklung berücksichtigt werden konnten. Speziell dafür wurde eine Methode, ebenfalls basierend auf der Adsorption an C18 (nach Hu & Aitken 2012), entwickelt. Es wurden die Stofftransportpfade Luft, direkter Kontakt (Boden- mit C18- bzw. Hautoberfläche) und Wasser sowie der Einfluss eines Schweiß-Oberflächenfilms auf den Stofftransport untersucht.

Ein weiterer Schwerpunkt, neben der Methodenentwicklung, lag auf der Untersuchung des Einflusses der Umgebungstemperatur auf die Höhe des dermal resorptionsverfügbaren Anteils. Dass die Temperatur zu den Parametern gehört, die die Höhe der dermalen Absorption beeinflussen, ist zwar seit Langem bekannt (Jetzer et al. 1988, Reifenrath & Spencer 1989, US EPA 1992), jedoch wenig untersucht. Die Höhe der Umgebungstemperatur findet in der Regel weder in mathematischen Modellen noch bei experimentellen Untersuchungen zur Bestimmung der dermalen Absorption Beachtung. Allgemeiner Konsens ist, dass Berechnungen und Versuche bei 32 °C, was der Hautoberflächentemperatur entspricht, durchgeführt werden. Fakt ist jedoch, dass mit steigender Temperatur sowohl die dermale Absorption als auch die Analytdesorption vom Boden steigt. Für den Fall, dass Verflüchtigung von der Hautoberfläche auftreten kann, steigt auch diese mit steigender Temperatur und vermindert somit die potentiell zur Absorption zur Verfügung stehende Analytmasse. Welcher dieser gegenläufigen Prozesse der temperatursensiblere und damit der für die Höhe des dermal resorptionsverfügbaren Analytmassenanteils dominierende ist, wurde für drei umweltrelevante Temperaturen (12 °C, 24 °C und 32 °C) untersucht.

Abschließend wurde überprüft, inwiefern das entwickelte Verfahren mit vorhandenen Instrumenten zur Risikoabschätzung der dermalen Absorption kompatibel ist. Dazu wurde der „Finite Dose Skin Permeation (FDSP)-Calculator“ (Fedorowitz et al. 2011) verwendet; eine aktuelle, frei zugängliche Software, mit der die dermale Absorption berechnet werden kann. Es wurde sowohl die Eignung der ermittelten Daten als Inputparameter für den FDSP-Calculator als auch dessen Potential zur Simulation verschiedener Umgebungstemperaturen überprüft.

1.3 Gliederung der Arbeit

In Kapitel 2 wird der theoretische Hintergrund, der für das Verständnis dieser Arbeit erforderlich ist, beleuchtet. Es beginnt mit einen Überblick über die Mobilität und Verfügbarkeit von MKW in Böden. Der zweite Teil widmet sich dem Stofftransport durch die Haut. Es werden die wichtigsten Einflussfaktoren, Kenngrößen zur Beschreibung sowie Bestimmungsmethoden zur quantitativen Ermittlung der dermalen Absorption vorgestellt. Der theoretische Teil schließt mit einer detaillierten Darstellung der Zielstellung und des Unter-

suchungsschwerpunkts dieser Arbeit – der dermalen Resorptionsverfügbarkeit bodenassoziierter MKW.

In Kapitel 3 werden alle im Rahmen dieser Arbeit angewandten Methoden, inkl. der verwendeten Materialien und der dazugehörigen Analytik, vorgestellt und die Auswertung der Messdaten detailliert beschrieben.

Das folgende Kapitel 4 widmet sich den Ergebnissen und deren Interpretation und Diskussion. Es betrachtet zunächst die Ergebnisse der Voruntersuchungen zur Relevanz der untersuchten Stofftransportpfade (Abschnitt 4.1) und widmet sich dann der Methodenentwicklung: Die Eignung der beiden getesteten Methoden *DyGa-Zelle* und *2D-Sorption an C18* zur Ermittlung des dermal resorptionsverfügbaren Analytmassenanteils wird in den Abschnitten 4.2 und 4.3 untersucht und beurteilt. Abschnitt 4.3 beinhaltet außerdem Untersuchungen zum Temperatureinfluss, zur Kompatibilität der Daten mit dem FDSP-Calculator sowie einen kurzen Ausblick, in dem die Perspektiven der entwickelten Methode aufgezeigt werden.

In einem abschließenden Fazit (Kapitel 5) werden die Hauptkenntnisse dieser Arbeit zusammengefasst und ein Ausblick auf sich daraus ergebende Forschungsfragen gegeben.

2 THEORETISCHER HINTERGRUND

In diesem Kapitel wird zuerst die Stoffgruppe der Mineralölkohlenwasserstoffe (MKW) vorgestellt – ihre Eigenschaften, ihr Umweltverhalten, insbesondere im Boden, und ihre Verfügbarkeit für den Menschen (Abschnitt 2.1). Grundlagen zur dermalen Absorption, inkl. Kenngrößen und Methoden zu deren Bestimmung, sind in Abschnitt 2.2 zusammengestellt. Abschnitt 2.3 definiert und konkretisiert das Thema der dermalen Resorptionsverfügbarkeit bodengebundener organischer Stoffe als Schwerpunkt dieser Arbeit und gibt einen kurzen Überblick zum Stand der Forschung auf diesem Gebiet.

2.1 Mineralölkohlenwasserstoffe (MKW)

Als Mineralöl wird ein Gemisch aus aliphatischen (linear, verzweigt und cyclisch) und aromatischen Kohlenwasserstoffen bezeichnet. Auch polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) können Bestandteile von Mineralölen sein. Die Bandbreite der MKW reicht von leicht- bis schwerflüchtigen, von gut bis sehr schlecht ökologisch abbaubaren sowie von toxikologisch unbedenklichen bis stark toxischen Substanzen, die sowohl in der Umwelt als auch in Bezug auf die menschliche Gesundheit eine Rolle spielen.

2.1.1 Eigenschaften und Toxizität

MKW sind in der Regel schlecht in Wasser und gut in organischen Lösemitteln löslich. Sie sind brennbar und oft leicht entzündlich. Ihre Dichte ist geringer als die von Wasser, so dass sie beim Eindringen ins Grundwasser nicht bis zur Sohle absinken, sondern auf der Oberfläche aufschwimmen. Allerdings kann eine erhebliche Verunreinigung des Grundwassers trotz ihrer geringen Löslichkeit der Fall sein. Im Boden werden sie zum Teil stark an die Humus-Bodenkorn-Matrix gebunden und unterliegen der Humifizierung. Auch ein biotischer Abbau von MKW ist möglich. Des Weiteren können Alterungsprozesse zu einer starken Einschränkung ihrer Mobilität führen (siehe Abschnitt 2.1.2).

Auf Grund der Vielzahl an existierenden Verbindungen ist eine allgemeine Toxizitätsabschätzung der MKW nicht möglich. Es gilt jedoch, dass die aromatischen Verbindungen in der Regel eine erhöhte Toxizität aufweisen, wobei die möglichen Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit stark variieren. Die aromatischen Spezies (vor allem PAK) weisen häufig krebserregende und erbgutverändernde Eigenschaften auf (Gao et al. 2009).

Von Schneider et al. (2005) durchgeführte Untersuchungen hatten zum Ziel, eine Bewertungsgrundlage in Form von MKW-Prüfwerten für den Wirkungspfad Boden-Mensch zu schaffen. Sie schlugen eine Unterteilung der MKW in mehrere Fraktionen vor, innerhalb derer vergleichbare physiko-chemische Eigenschaften vorliegen (siehe Tabelle 1). Die dazu eingeführte EC-Zahl (Äquivalentkohlenstoffzahl) korreliert den Siedepunkt bzw. die gas-

chromatographische Retentionszeit einer Verbindung mit der Kohlenstoffzahl und dem Siedepunkt bzw. der Retentionszeit der n-Alkane (Pötz 2007).¹

Tabelle 1 MKW-Prüfwert-Fraktionen

(basierend auf einem Vorschlag von Schneider et al. 2005)

Fraktions- bezeichnung	EC- Zahlenbereich	Siedebereich [°C]	Indikator- substanzen ^a	Kalibrier- bzw. Leitsubstanzen ^b
<i>Aliphaten</i>				
AL1	> 6-8	> 69-128	Cyclohexan	2,4-Dimethylpentan, Methylcyclohexan
AL2	> 8-10	> 128-178	„White Spirit“ ^c	n-Nonan, 2,4-Dimethylheptan
AL3	> 10-12	> 175-216	„White Spirit“ ^c	n-Undecan, trans-Decahydronaphthalin
AL4	> 12-14	> 216-287	„White Spirit“ ^c	n-Pentadecan, Bicyclohexyl
<i>Aromaten</i>				
AR1	> 9-10	> 151-175	Trimethylbenzole	2-Ethyltoluol, Isopropylbenzol
AR2	> 10-12	> 175-216	Naphthalin	1,2,4,5-Tetramethylbenzol, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin
AR3	> 12-15	> 216-271	Naphthalin	Biphenyl, 2-Ethyl-naphthalin

^a zur toxikologischen Bewertung (nach Pötz 2007)

^b zur Kalibrierung der jeweiligen Fraktion (nach Pötz 2007)

^c Bei „White Spirit“ handelt es sich um ein aromatenfreies Gemisch aus Kohlenwasserstoffen mit 7–12 C-Atomen, zu dem eine ausreichende toxikologische Datenlage existiert (Lund et al. 1996)

Neben dem in Tabelle 1 gezeigten Vorschlag (Schneider et al. 2005) gibt es noch eine Vielzahl weiterer Untersuchungen mit dem Bestreben, MKW fraktioniert zu erfassen und damit eine bessere Charakterisierung von MKW-Kontaminationen als Grundlage für eine realistische Risikoabschätzung zu ermöglichen (z.B. Morel 1996, Sarmiento et al. 2005, Risdon et al. 2008, Wang et al. 2009, Park & Park 2011).

Keine dieser Bestrebungen konnte sich bisher durchsetzen, so dass zum jetzigen Zeitpunkt die Analytik von MKW-belasteten Bodenproben hauptsächlich nach der DIN EN ISO 16703 (2011) erfolgt. Gemäß dieser Norm werden alle organischen Kohlenstoffverbindungen, deren Anzahl an C-Atomen zwischen C10 (n-Decan) und C40 (n-Tetracontan) liegt, als ein Summenparameter erfasst.

¹ Die Retentionszeiten werden für eine GC-Trennung mit isothermen Temperaturgradienten auf einer unpolaren GC-Säule bestimmt. Der Verbindung wird eine Kohlenstoffzahl äquivalent zum n-Alkan des entsprechenden Siedepunkts zugeordnet.

2.1.2 Mobilität im Boden

Der Boden ist eines der komplexesten Systeme unserer Umwelt, in welchem chemische, physikalische und biologische Prozesse auf dynamische Weise miteinander verknüpft sind. Die Sorption einer Substanz an den Boden ist sowohl von den physikalisch-chemischen Eigenschaften der Substanz als auch von den Bodeneigenschaften abhängig.

Die Mobilität einer organischen Substanz in der Umwelt kann anhand ihrer Wasserlöslichkeit L und ihres Dampfdruckes p_D eingeschätzt werden. Leicht flüchtige Stoffe entweichen mit der Bodenluft in die Atmosphäre, gut wasserlösliche Stoffe werden leichter in tiefere Schichten verlagert und gefährden dort das Grundwasser. Zu welchem Anteil ein Stoff in welchem Umweltkompartiment zu finden ist, kann mit Hilfe von diversen Gleichgewichtskonstanten – den Verteilungskoeffizienten – beschrieben werden.

2.1.2.1 Verteilungskoeffizienten

Generell wird die Verteilung eines Stoffes zwischen zwei betrachteten Phasen x und y durch seine Löslichkeit L und seinen Dampfdruck p_D bestimmt (Harrison 2007) und durch seine stoffspezifischen Verteilungskoeffizienten K_{xy} beschrieben:

$$K_{xy} = \frac{\text{mol } c_x}{\text{mol } c_y} \quad (2-1)$$

mit: K_{xy} = Verteilungskoeffizient zwischen den Phasen x und y
 $\text{mol } c_x$ = Analytmengenkonzentration in Phase x [mol/m³]
 $\text{mol } c_y$ = Analytmengenkonzentration in Phase y [mol/m³]

In Abbildung 1 ist die Beschreibung der Verteilung organischer Stoffe zwischen den Umweltkompartimenten Wasser, Boden und Atmosphäre anhand der Verteilungskoeffizienten veranschaulicht.

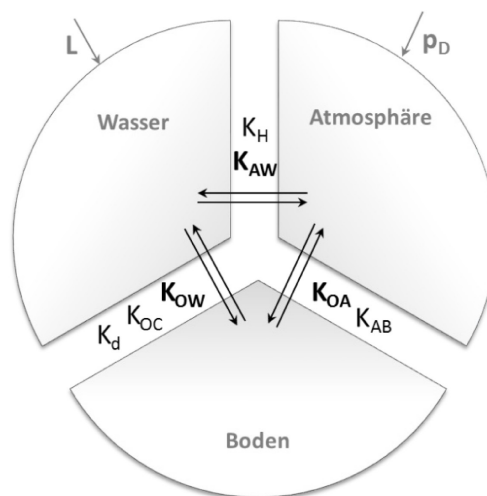


Abbildung 1 Verteilungskoeffizienten K zwischen den Umweltkompartimenten Boden, Wasser und Atmosphäre (schematisch)

Im Folgenden werden die in Abbildung 1 gezeigten Verteilungskoeffizienten näher vorgestellt.

Die Verteilung zwischen Wasser und Atmosphäre (K_{AW} , K_H)

Die Verteilung eines Stoffes zwischen den Kompartimenten Atmosphäre und Wasser wird durch den *Atmosphäre-Wasser-Verteilungskoeffizienten* K_{AW} beschrieben. K_{AW} stellt ein Maß für den in der Gasphase befindlichen Stoffmassenanteil im Verhältnis zum in der wässrigen Phase gelösten Stoffmassenanteil dar:

$$K_{AW} = \frac{{}^{mol}c_A}{{}^{mol}c_W} \quad (2-2)$$

mit: K_{AW} = Atmosphäre-Wasser-Verteilungskoeffizient
 ${}^{mol}c_A$ = Analytmengenkonzentration in der Atmosphäre [mol/m³]
 ${}^{mol}c_W$ = Analytmengenkonzentration in Wasser [mol/m³]

Die Analytmengenkonzentration in der Atmosphäre c_A kann, unter Zuhilfenahme der thermischen Zustandsgleichung für ideale Gase (Gleichung 2-3) auch als Analytpartialdruck p in Abhängigkeit von der Temperatur T und der idealen Gaskonstante R ausgedrückt werden (Gleichung 2-4). Eingesetzt in Gleichung 2-2 erhält man die oft verwendete *dimensionslose Henry-Konstante* K_H (Gleichung 2-5).

$$pV = nRT \quad (2-3)$$

$$\frac{p}{RT} = \frac{n}{V} = {}^{mol}c_A \quad (2-4)$$

$$K_H = \frac{p}{RT \cdot {}^{mol}c_W} \quad (2-5)$$

mit: p = Analytpartialdruck [Pa]
 V = Volumen [m³]
 n = Stoffmenge [mol]
 R = ideale Gaskonstante [Pa/m³K]
 T = Temperatur [K]
 K_H = dimensionslose Henry-Konstante
 ${}^{mol}c_A$ = Analytmengenkonzentration in der Atmosphäre [mol/m³]
 ${}^{mol}c_W$ = Analytmengenkonzentration in Wasser [mol/m³]

Die Verteilung zwischen Boden und Wasser (K_{OW} , K_{OC} , K_d)

Der Beschreibung der Stoffverteilung zwischen den Umweltkompartimenten Boden und Wasser (Bodenwasser) liegt der *Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten* K_{OW} zu Grunde. Der K_{OW} ist ein Maß für die Hydrophobizität bzw. Lipophilie eines Stoffes und ist folgendermaßen definiert:

$$K_{OW} = \frac{mol_{C_O}}{mol_{C_W}} \quad (2-6)$$

mit: K_{OW} = Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient

mol_{C_O} = Analytmengenkonzentration in wassergesättigtem Octanol [g/L]

mol_{C_W} = Analytmengenkonzentration in octanolgesättigtem Wasser [g/L]

Je höher der K_{OW} , desto geringer ist der Stoff wasserlöslich, wodurch eine Sorption an Bodenpartikel wahrscheinlicher wird. Stoffe mit hohen K_{OW} -Werten zeigen eine gute Adsorptionsfähigkeit an Boden.

Aus dem K_{OW} lässt sich der K_{OC} – *der Verteilungskoeffizienten zwischen organischem Kohlenstoff C_{org} und Wasser* – berechnen:

$$\lg K_{OC} = a \cdot \lg K_{OW} + b \quad (2-7)$$

mit: K_{OC} = C_{org} -Wasser-Verteilungskoeffizient

K_{OW} = Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient

a, b = empirische, stoffklassenabhängige Koeffizienten

Der K_{OC} beschreibt das Verhältnis zwischen der am organischen Material sorbierten Stoffmenge und der im Bodenwasser gelösten Stoffmenge. Je höher der K_{OC} , desto mehr Analyt sorbiert am organischen Kohlenstoff und liegt immobil im Boden vor.

Aus dem K_{OC} kann der *Boden-Wasser-Verteilungskoeffizient* K_d abgeleitet werden:

$$K_d = K_{OC} \cdot w_{OC} \quad (2-8)$$

$$\text{mit: } w_{OC} = \frac{m_{OC}}{m_p} \quad (2-9)$$

mit: K_d = Boden-Wasser-Verteilungskoeffizient

K_{OC} = C_{org} -Wasser-Verteilungskoeffizient

w_{OC} = Masseanteil des organischen Kohlenstoff an der Gesamtpartikelmasse

m_{OC} = Masse des organischen Kohlenstoffs [g]

m_p = gesamte Partikelmasse [g]

Der K_d -Wert beschreibt die Adsorptionsneigung eines unpolaren organischen Stoffes an Böden mit einem organischen Kohlenstoffmassenanteil $w_{OC} > 0,1 \%$.

Die Verteilung zwischen Boden und Atmosphäre (K_{OA} , K_{AB})

Der Beschreibung der Stoffverteilung zwischen den Umweltkompartimenten Boden und Atmosphäre (Bodenluft) liegt der *Octanol-Atmosphäre-Verteilungskoeffizient* K_{OA} zu Grunde:

$$K_{OA} = \frac{mol_{C_O}}{mol_{C_A}} \quad (2-10)$$

mit: K_{OA} = Octanol-Atmosphäre-Verteilungskoeffizient
 mol_{C_O} = Analytmengenkonzentration in n-Octanol [mol/m³]
 mol_{C_A} = Analytmengenkonzentration in der Atmosphäre [mol/m³]

Je höher der K_{OA} , desto weniger flüchtig ist der Stoff, wodurch eine Sorption an Bodenpartikel wahrscheinlicher wird. Stoffe mit hohen K_{OA} -Werten zeigen eine gute Adsorptionsfähigkeit an Boden.

Aus den Quotienten der zuvor berechneten Werte für K_{AW} (Gleichung 2-2) und K_d (Gleichung 2-8) kann der K_{AB} – *der Verteilungskoeffizient zwischen Atmosphäre und Boden* – abgeleitet werden:

$$K_{AB} = \frac{K_{AW}}{K_d} \quad (2-11)$$

mit: K_{AB} = Atmosphäre-Boden-Verteilungskoeffizient
 K_{AW} = Atmosphäre-Wasser-Verteilungskoeffizient
 K_d = Boden-Wasser-Verteilungskoeffizient

K_{AB} gibt die Stoffverteilung zwischen den in der Gasphase befindlichen Substanzanteilen und den am Boden sorbierten Substanzanteilen wieder.

Alle Verteilungskoeffizienten sind von der Temperatur abhängig, wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß. Für die Verteilungskoeffizienten K_{OA} und K_{AW} (und damit auch für die davon abhängigen Verteilungskoeffizienten K_H und den K_{AB}) spielt die Temperatur eine Schlüsselrolle: Je höher sie ist, umso größer wird der Stoffmassenanteil in der Gasphase. Auf die Höhe des K_{OW} (und damit auch die Höhe des K_{OC} und K_d) hat die Temperatur hingegen nur wenig Einfluss: Pro Kelvin Temperaturänderung wird mit einer Änderung von weniger als $\pm 0,02 \log K_{OW}$ -Einheiten gerechnet (Reinhard & Drefahl 1998).

Für die Interpretation des Stoffverhaltens in der Umwelt ist außerdem zu beachten, dass alle Verteilungskoeffizienten nur unter thermodynamischen Gleichgewichtsbedingungen gültig sind, die in real ablaufenden Prozessen in der Umwelt selten erreicht werden.

2.1.2.2 Sorptionsverhalten

Relevant für den dermalen Aufnahmepfad von Schadstoffen aus dem Boden sind Substanzen, die aufgrund ihrer Eigenschaften im für Menschen leicht zugänglichen Oberboden adsorbiert werden und unter bestimmten Umständen (Änderungen des pH-Wertes, der Temperatur, Feuchtegehalt des Bodens, mikrobielle Aktivität etc.) wieder freigesetzt werden können. Zu den gut adsorbierbaren Stoffen zählen unpolare Schadstoffe wie MKW und PAK.

Nach Alexander (2000) stellen die organischen Bodenbestandteile den wichtigsten Grund für die Sequestrierung hydrophober Substanzen im Boden dar. Unter Sequestrierung, auch Bodenalterung genannt, wird eine schlechtere Zugänglichkeit der Schadstoffe bei längerem Bodenkontakt verstanden. Sie kommt dadurch zustande, dass die Schadstoffe langsam von der Partikeloberfläche in die Partikelporen wandern und an ihnen sorbieren, wodurch die chemische und biologische Verfügbarkeit verringert wird.

Bei Sorptionsversuchen zur Bestimmung des K_d -Wertes wird eine schnelle Sorption, die innerhalb weniger Stunden abläuft, bestimmt. Es wird also unterstellt, dass eine rasche Gleichgewichtseinstellung erfolgt. Existierende Unterschiede zwischen den Verteilungskoeffizienten bei Adsorption und Desorption lassen jedoch den Schluss zu, dass eine weitere, langsame Sorption existiert. (Pignatello & Xing 1996)

Diese langsame Sorption kann mit dem Porendiffusionsmodell beschrieben werden. Bodenpartikel sind unregelmäßig geformte Gebilde aus organischen und anorganischen Materialien. Sie enthalten Meso- (> 2 nm) und Mikroporen (< 2 nm), die teilweise als Sackgassen enden. Der Transport der Schadstoffe in die Poren erfolgt über Diffusion. Aufgrund der starken Wandhaftung innerhalb einer Pore ist die Desorption gegenüber der Adsorption verzögert. Stoffe, die in Mikroporen adsorbiert sind, stehen den biologischen Umsetzungen daher nicht mehr zur Verfügung. Ähnlich verhält es sich mit flaschenhalsförmigen Poren, deren Öffnung leicht durch Moleküle "verstopft" werden können, wodurch die Substanzen im Inneren der Pore eingeschlossen werden. (Pignatello & Xing 1996)

Dass die organische Bodensubstanz makromolekulare Eigenschaften aufweist, ist inzwischen durch mehrere Studien bestätigt (z.B. Pignatello & Xing 1996, Xing & Pignatello 1997, 1998, LeBoeuf & Weber 2000). Das so genannte "Dual Mode"-Modell basiert auf der Vorstellung, dass die organische Bodensubstanz in starre, glasartige² Zonen und in flexible, gummielastische Zonen³ eingeteilt werden kann. Während die flexiblen Zonen für eine lineare, reversible Sorption gemäß den klassischen Verteilungsgesetzen verantwortlich gemacht werden, ist die Sorption in den starren, glasartigen Bereichen nicht-linear, verläuft

² auch bezeichnet als feste, gealterte Kohlenstoffbereiche

³ auch bezeichnet als weiche, wenig gealterte Kohlenstoffbereiche

langsamer und führt zu Hystereseeffekten⁴ und Sequestrierung. Die Stärke des Glaszustandes hängt, neben der Temperatur und der Anwesenheit von Kationen, unter anderem vom Wassergehalt des Bodens ab, der einen weichmachenden oder strukturverstärkenden Effekt haben kann (Chang et al. 1994, Schaumann & LeBoeuf 2003). Es ist also nicht auszuschließen, dass auch die langsam desorbierenden Stoffe unter bestimmten Temperatur- und Feuchtebedingungen freigesetzt werden können und damit wieder verfügbar werden.

Auf den Begriff der Verfügbarkeit, insbesondere im Hinblick auf das Risiko, das durch eine Verfügbarkeitserhöhung von Schadstoffen durch den dermalen Kontakt mit kontaminiertem Boden ausgeht, wird im folgenden Abschnitt 2.1.3 näher eingegangen.

2.1.3 Verfügbarkeit und Risiko

Laut DIN 17402 (2011) kann die Bioverfügbarkeit einer Substanz als ein dynamischer Prozess definiert werden, der durch die drei Schritte:

- 1) Verfügbarkeit des Kontaminanten im Boden,
- 2) Aufnahme des Kontaminanten in den Organismus und
- 3) Akkumulation bzw. Wirkung des Kontaminanten innerhalb des Organismus beschrieben werden kann.

Die bisherigen Forschungen zur Aufnahme von bodenassoziierten Substanzen über die Haut konzentrieren sich hauptsächlich auf die Punkte 2 und 3 (z.B. Yang et al. 1989, Wester & Maibach 1998, Abdel-Rahman et al. 2002, Spalt 2009).

In der vorliegenden Arbeit liegt der Fokus auf Punkt 1 und damit auf der Fragestellung, in welchem Maße bodengebundene Stoffe auf der Haut freigesetzt werden und dann zur Resorption zur Verfügung stehen.

Als Resorptionsverfügbarkeit wird, nach Kaiser (2012); „(...) die von der Festphase in die Lösungsphase übergegangene Schadstofffraktion, die für die orale, inhalative und dermale Aufnahme (Resorption) durch den Menschen auch tatsächlich zur Verfügung steht“ verstanden. Sie gibt demnach keine Auskunft über die systemisch wirkenden Schadstoffanteile, kann jedoch als ein guter Indikator für die potentiell bioverfügbaren Schadstoffanteile gelten, da sie den maximal bioverfügbaren Stoffmassenanteil darstellt.

Eine qualitative Abgrenzung der Begriffe Mobilisierbarkeit, Resorptionsverfügbarkeit, Resorption und Bioverfügbarkeit ist für die dermale Aufnahme von bodengebundenen Substanzen in Abbildung 2 veranschaulicht.

⁴ Unterschiede bei der Ad- und Desorption eines Stoffes

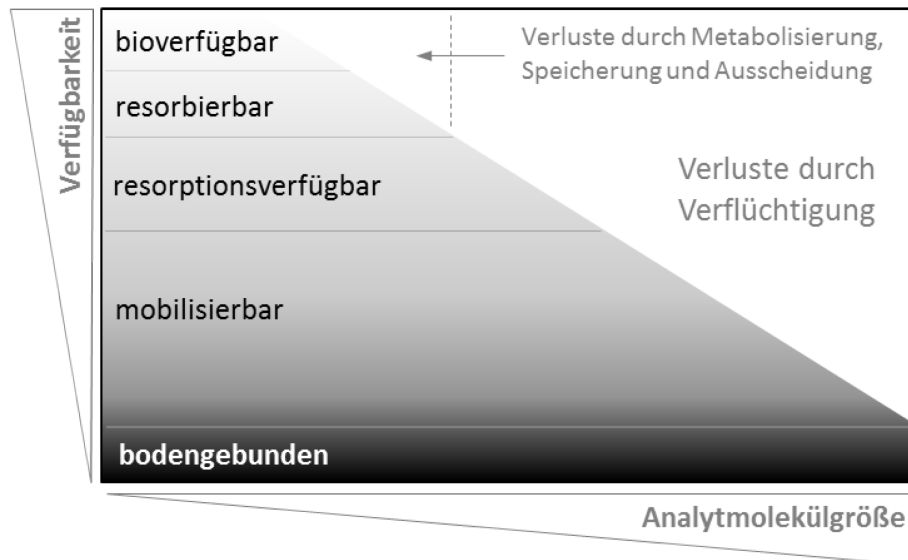


Abbildung 2 Dermale Verfügbarkeit bodenassoziierter Stoffe (schematisch)

Der *mobilisierbare* Anteil stellt die freigesetzten Anteile des Stoffes aus der Bodenmatrix dar. Dieser Schritt beinhaltet die Desorption bzw. Lösung des Stoffes aus der Bodenmatrix.

Ein Teil des mobilisierbaren Stoffanteils wird durch Diffusion auf die Hautoberfläche transportiert und stellt den *resorptionsverfügbaren* Anteil dar. Stoffanteile, die sich nach der Mobilisierung verflüchtigen oder demobilisiert werden, sind nicht resorptionsverfügbar.

Der resorbierbare Anteil überwindet die Hautbarriere, das Stratum Corneum (siehe Abschnitt 2.2.1), und kann in die unteren Hautschichten transportiert werden. Liegen die Stoffe in *bioverfügbarer* Form vor, so können sie vom Organismus aufgenommen, metabolisiert und ausgeschieden bzw. in der Fettschicht festgelegt werden.

Es wird durch diese Abgrenzung der Verfügbarkeitsklassen also sofort verständlich, warum eine alleinige Betrachtung der Schadstoffgesamtgehalte von organischen Bodenkontaminationen in der Regel zu einer Überbewertung des vom kontaminierten Boden ausgehenden Risikos führt.

Die Notwendigkeit, im Rahmen einer Risikoabschätzung den dermalen Aufnahmepfad zu untersuchen, ist gesetzlich festgeschrieben: Die im Jahr 2007 in Kraft getretene Europäische Chemikalienverordnung (REACH 2006) schreibt die Ableitung von humantoxikologischen Prüfwerten wie z.B. DNELs (Derived No-Effect Levels) unter Beachtung der substanzspezifischen, relevanten Expositionsrouten (oral, dermal, inhalativ) vor. Die Ableitung von DNELs soll dabei für jedes potentiell auftretende Expositionsszenario (z.B. Arbeitsplatz, Umwelt) erfolgen. Der ausdrückliche Test des dermalen Aufnahmepfads wird empfohlen, wenn ein Hautkontakt mit der fraglichen Substanz zu erwarten ist, der inhalative Aufnahmepfad unwahrscheinlich ist bzw. die physikochemischen und toxikologischen Eigenschaften eine potentiell signifikante Absorption durch die Haut erwarten lassen.

Auch gemäß der auf Grundlage der BBodSchV (1999) erstellten „Methoden und Maßstäbe für die Ableitung der Prüf- und Maßnahmenwerte“ (Bachmann et al. 1999) ist für die Ableitung von humantoxikologischen Prüfwerten der dermale Aufnahmepfad, neben den oralen und inhalativen Aufnahmepfaden, gesondert zu betrachten.

Das für die Untersuchung der dermalen Resorptionsverfügbarkeit bodengebundener Substanzen notwendige theoretische Grundlagenwissen zur dermalen Absorption wird im folgenden Abschnitt 2.2 vorgestellt.

2.2 Dermale Absorption

Für eine Abschätzung der dermalen Absorption von Schadstoffen ist das Wissen um den Stofftransport durch die Haut sowie darauf wirkende, mögliche Einflussfaktoren unerlässlich und wird deshalb in den folgenden Abschnitten 2.2.1 und 2.2.2 näher beleuchtet. In Abschnitt 2.2.3 werden Kenngrößen vorgestellt, die für eine Quantifizierung der dermalen Absorption notwendig sind. In den darauf folgenden Abschnitten 2.2.3 und 2.2.5 wird ein Überblick über Methoden zur experimentellen und mathematischen Ermittlung der Höhe der dermalen Absorption gegeben.

2.2.1 Stofftransport durch die Haut

Die Haut ist ein sehr heterogenes Organ, das aus mehreren Schichten besteht (siehe Abbildung 3):

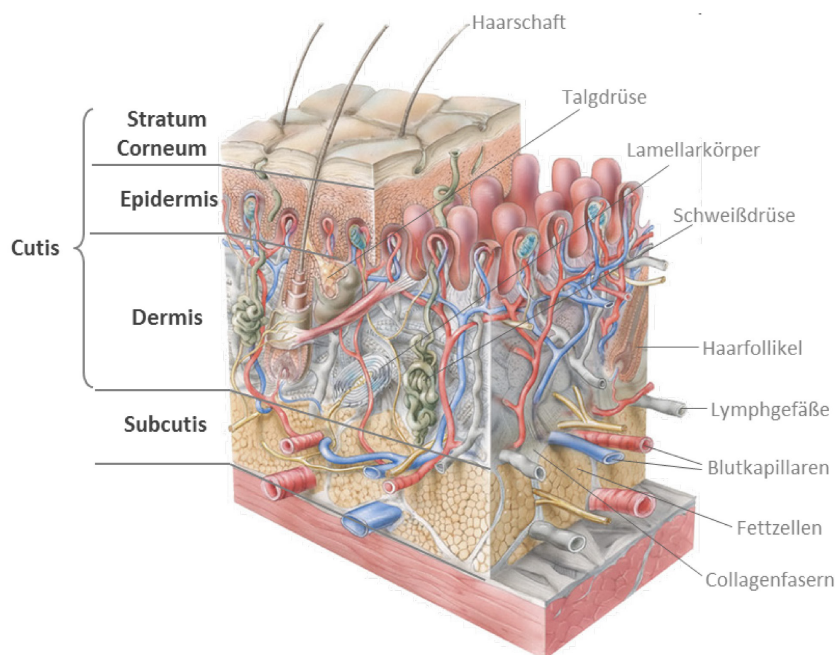


Abbildung 3 Aufbau der menschlichen Haut (schematisch)

(Abbildung verändert nach <http://www.skin-care-forum.basf.com>, mit freundlicher Genehmigung der BASF Personal Care and Nutrition GmbH)

Die *Subcutis* besteht aus Fett- und lockerem Bindegewebe und enthält größere Blut- und Lymphgefäße sowie Nervenzellen. Für hydrophobe Substanzen kann das Fettgewebe als Speicher fungieren.

Die *Dermis* ist ein vaskuläres⁵ Gewebe, das vorwiegend aus kollagenhaltigen Bindegewebsfasern besteht. Sie dient der Ernährung und Verankerung der darüber liegenden Epidermis. In der Dermis verankert sind Haarfollikel und Schweißdrüsen, die bis zur Hautoberfläche reichen und damit als potentielle Kanäle für den transdermalen Stofftransport zur Verfügung stehen.

Die *Epidermis* ist ein nicht-vaskuläres Gewebe, das ca. 50–100 µm dick ist. Es besteht aus mehreren Schichten lebensfähiger Epithelzellen (Keratinocyten), die ca. eine neue Zellschicht pro Tag generieren. Die älteren Schichten bewegen sich an die Hautoberfläche, sterben ab und erneuern somit das darüber liegende Stratum Corneum (SC) innerhalb von drei Wochen vollständig. Für die dermale Penetration von hochlipophilen Substanzen stellt die Epidermis eine wirksame Barriere dar (US EPA 1992). Sie enthält außerdem Enzyme, die in der Lage sind, die Penetration von bestimmten Substanzen zu beeinflussen, indem sie sie metabolisieren. Diese Enzyme können auch in der darüber liegenden Schicht, im Stratum Corneum (SC) aktiv sein (Marzulli 1962).

Das *Stratum Corneum* (SC) ist eine nicht-vaskuläre Schicht, die ca. 10–40 µm dick ist. Es besteht aus abgestorbenen, teilweise ausgetrockneten, verhornten Keratinocyten (so genannte Corneozyten), die schichtartig in eine interzelluläre Lipidschicht eingebettet sind. Michaels et al. (1975) konzipierten aus dieser Struktur das Ziegelstein-Mörtel-Modell, das noch heute eine große Bedeutung für die Modellierung des transdermalen Stofftransports hat (siehe Abbildung 4).

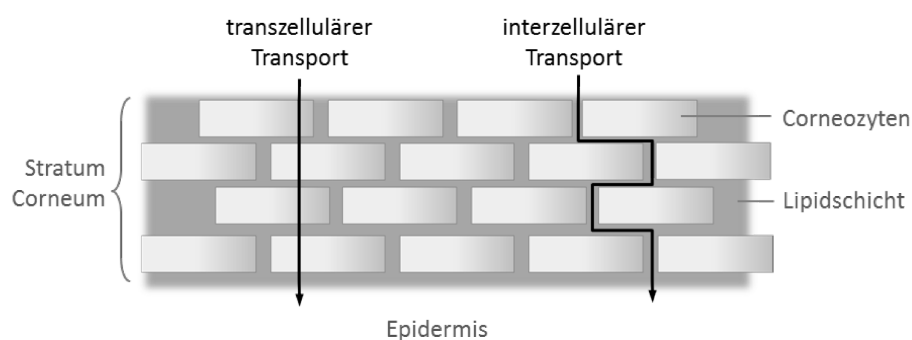


Abbildung 4 Schematischer Aufbau des Stratum Corneum (Ziegelstein-Mörtel-Modell nach Michaels et al. 1975) und mögliche Stofftransportwege

⁵ vaskulär: die (Blut-)Gefäße betreffend

Für die meisten Substanzen stellt das SC die Hauptbarriere für den diffusiven Stofftransport in die Haut dar und bestimmt somit die Geschwindigkeit und das Ausmaß der dermalen Absorption (US EPA 1992).

Dermale Absorption kann außerdem entlang der Hautanhangsgebilde (Haarfollikel, Schweißdrüsen) erfolgen. Der Anteil von Hautanhangsgebilden an der gesamten Hautoberfläche beträgt allerdings weniger als 1 %, so dass ihre Bedeutung für den transdermalen Stofftransport für die meisten Stoffe vernachlässigbar ist (Scheuplein & Blank 1971). Insbesondere für hydrophobe Stoffe spielt dieser Weg, im Vergleich zum Transport durch das SC, eine untergeordnete Rolle.

Der Stofftransport durch das SC kann wiederum über zwei Wege erfolgen:

- interzellulär (Diffusion durch die Lipidschicht des SC) und
- transzellulär (Diffusion durch die Corneozyten).

Der interzelluläre Weg ist zwar der längere, da gewundenere Weg, wird aber generell als der dominante Weg für den transdermalen Stofftransport betrachtet, da die Diffusion in der Lipidmatrix deutlich schneller vonstatten geht, als durch mehrere Schichte der weniger hydrophoben Corneozyten hindurch. (Schaefer et al. 2008)

Im folgenden Abschnitt werden Faktoren vorgestellt, die die Höhe der dermalen Absorption beeinflussen.

2.2.2 Einflussfaktoren auf die dermale Absorption bodenassoziierter Stoffe

Insbesondere bei der Betrachtung des in dieser Arbeit relevanten Expositionsszenarios „kontaminierter Boden auf Haut“ bestimmen zahlreiche Faktoren die letztendliche Höhe der dermalen Absorption. Neben analyt- und hautspezifischen Parametern, die die Höhe der dermalen Absorption direkt beeinflussen, spielen auch expositions- und bodenspezifische Parameter eine Rolle, da sie einen entscheidenden Einfluss auf die Höhe der dermalen resorptionsverfügbaren Substanzmenge haben.

Eine Übersicht über mögliche Einflussfaktoren (inkl. Beispielen) ist in Tabelle 2 zusammengestellt. Sie ist untergliedert in die Art des einflussnehmenden Parameters (expositions-, analyt-, boden- oder hautspezifisch) und den jeweils betroffenen Teilprozess. Die drei interessierenden Prozesse sind dabei:

- 1) die Analyt-desorption aus dem Boden (kurz: *Desorption*),
- 2) die Analyte-vaporation aus dem Boden und von der Hautoberfläche (kurz: *Evaporation*)
und
- 3) die *dermale Absorption*.

Im Anschluss an Tabelle 2 wird auf die für diese Arbeit besonders bedeutsamen Einflussfaktoren noch einmal gesondert eingegangen.

Tabelle 2 Einflussfaktoren auf die dermale Absorption bodenassoziierter Stoffe

abhängige Prozesse	Faktoren	Beispiele
Expositionsspezifisch Desorption Evaporation dermale Absorption	Applikationsform	flüssig, gasförmig, fest Reinsubstanz, gelöst in Vehikel, sorbiert am Boden </> Monolayer ^a
	Applikationsfläche	Größe und Bedeckung
	Art und Dauer der Dosierung	einfach vs. mehrfach, distinkt vs. kontinuierlich endlich vs. unendlich (siehe Fußnote 8)
	Umweltparameter	Umgebungstemperatur Windgeschwindigkeit, Luftfeuchtigkeit
Analytspezifisch Desorption Evaporation dermale Absorption	Molekülgröße und -struktur	Molekulargewicht aromatische und aliphatische Strukturen
	Polarität	Löslichkeit L, log K _{OW}
	Volatilität	Dampfdruck p _D
	Sorptions- und Desorptionsverhalten	Molekülgröße und -struktur log K _{OW} , L, p _D Temperatur
	Gehalt im Boden	ober-/unterhalb der Sorptionskapazität des Bodens
	Zusammensetzung	Einzelsubstanz vs. Mix
Bodenspezifisch Desorption Evaporation dermale Absorption	Sorptionskapazität und Desorptionsverhalten	C _{org} -Gehalt, Korngröße Wassergehalt, Kationen, pH-Wert, Temperatur Höhe und Alter der Kontamination
	Haftung auf der Haut	abhängig von Korngröße ^b und Wassergehalt
Hautspezifisch Evaporation dermale Absorption	Spezies	Mensch, Tier
	Individuum und Alter	Mann, Frau, Kind
	Körperregion	Hand, Unterarm, Fußsohle...
	Zustand der Haut	hydriert, dehydriert gesund, verletzt Schweiß-Oberflächenfilm
	Temperatur	Körper- und Hautoberflächentemperatur

^a Wird eine monopartikuläre Bedeckung der Haut mit Bodenpartikeln überschritten, verhält sich der dermal absorbierte Anteil (ausgedrückt durch den Absorptionsfaktor AF; siehe Abschnitt 2.2.3.1) umgekehrt proportional zur applizierten Analytmasse (Duff & Kissel 1996, Touraille et al. 2005, Hu & Aitken 2012).

^b Bodenpartikel < 125 µm haften, nach Choate et al. (2006), besonders gut auf der Haut und sind auf Grund ihrer großen spezifischen Oberfläche besonders relevant für eine Risikoabschätzung.

Es gibt eine große Bandbreite von Faktoren, die einen beträchtlichen Einfluss auf alle betrachteten Teilprozesse (Desorption, Evaporation und dermale Absorption) haben und spezifisch für Expositionsszenarien mit kontaminiertem Boden sind. Sie werden deshalb an dieser Stelle etwas ausführlicher erläutert und analysiert.

Applikationsfläche

Die Höhe der dermalen Absorption wird nicht nur durch die Größe der Applikationsfläche beeinflusst, sondern hängt auch davon ab, ob diese Fläche bedeckt ist (z.B. durch Kleidung) oder offen zur umgebenden Atmosphäre. Ist sie bedeckt, wird die Evaporation be- oder sogar verhindert und somit die zur dermalen Absorption zur Verfügung stehende Analytmasse erhöht. Außerdem kann die Bedeckung auch zu einer erhöhten Hydratation des SC und damit zu einer verbesserten dermalen Absorption führen (McDougal & Boeniger 2002, WHO 2006).

Sorptions- und Desorptionsverhalten der Analyten im Boden

Durch die Bindung der Substanzen an den Boden kann es, im Vergleich zur Applikation von Reinsubstanzen, zu einer beträchtlichen Verringerung ihrer dermalen Resorptionsverfügbarkeit kommen und damit auch zu einer verringerten dermalen Absorption. In diesem Zusammenhang spielen alle Faktoren eine Rolle, die das Bindungsverhalten der Analyten im Boden beeinflussen (z.B. Wasser- und C_{org} -Gehalt des Bodens, Löslichkeit und Dampfdruck des Analyten, Alter und Höhe der Kontamination, Umgebungstemperatur etc.).

Umgebungstemperatur

Der Umgebungstemperatur wird in dieser Arbeit eine besondere Bedeutung beigemessen, da alle Prozesse, die für die Höhe des dermal absorbierten Anteils verantwortlich sind, zum Teil maßgeblich von ihr beeinflusst werden. Während die Körpertemperatur in der Regel relativ konstant bei 37 °C, die der Hautoberfläche bei 32°C liegt, kann die Umgebungstemperatur starken Schwankungen unterliegen. Dass Temperaturschwankungen einen Einfluss auf den Prozess der dermalen Absorption haben, wurde bereits von Jetzer et al. (1988) für wässrige Donormedien (10 °C–37 °C) in in-vitro Tests gezeigt. Es kann aber davon ausgegangen werden, dass sowohl die Analyt-desorption aus dem Boden als auch die Analyte-vaporation aus dem Boden und von der Hautoberfläche ebenfalls temperaturabhängige Prozesse sind:

- Die Evaporation ist, auf Grund ihrer Abhängigkeit vom Dampfdruck p_D , positiv mit der Temperatur korreliert. Je höher sie ist, umso höher ist der Substanzanteil, der sich von der Hautoberfläche verflüchtigt, was zum einen zu einer Verringerung der applizierten Analytmasse, zum anderen zu einer verkürzten Expositionszeit und damit zu einer

reduzierten dermalen Absorption führt.⁶ Insbesondere für leichtflüchtige Substanzen spielt dieser Effekt eine große Rolle.

- Zur Desorption von bodengebundener Substanzen gibt es nur wenige Untersuchungen, die aber ebenfalls auf eine positive Korrelation hindeuten (Hippelein & McLachlan 2000, Hu & Aitken 2012). Es gibt jedoch einzelne Substanzen (Acenaphthen, Fluoren), deren Desorption vom Boden kaum oder gar nicht von der Temperatur beeinflusst wird (Hu & Aitken 2012).⁷

Inwiefern die Umgebungstemperatur die dermale Resorptionsverfügbarkeit von Substanzen aus der Gruppe der MKW beeinflusst, wird in Abschnitt 4.3.3 untersucht.

Schweiß-Oberflächenfilm

Auf der Oberfläche von intakter Haut befindet sich ein dünner Schweiß-Oberflächenfilm. Dabei handelt es sich um eine Emulsionsschicht, die aus zwei Komponenten besteht:

- Der wässrigen Anteil (= Schweiß) setzt sich aus Elektrolyten (etwa 5 g/L Chlorid, Natrium, Kalium, Ammonium, u.a.) und organischen Säuren (ca. 4 g/L Milchsäure und verschiedene Aminosäuren) zusammen (Herrmann et al. 1973, Plenert & Heine 1984).
- Die Lipid-Fraktion (= Talg und Hornfett) besteht hauptsächlich aus Mono-, Di- und Triglyceriden, Wachsestern, freien Fettsäuren und Squalen (Downing et al. 1969, Downing & Strauss 1974).

Dieser Schweiß-Oberflächenfilm macht die Haut weniger durchlässig für Wasser und andere polare Substanzen (Hui et al. 2013). Für unpolare organische Stoffe gibt es bisher nur wenige Untersuchungen, die den Einfluss des Schweiß-Oberflächenfilms berücksichtigen. Williams et al. (2005) fanden für das Pflanzenschutzmittel Chlorpyrifos eine deutlich erhöhte dermale Absorption, wenn eine synthetische Schweißlösung die Hautoberfläche bedeckte.

Prinzipiell hat der Schweiß-Oberflächenfilm das Potential, den dermalen Stofftransport von MKW erheblich zu beeinflussen: Einerseits könnte die hohe Ionenstärke des Films eine Barriere für MKW darstellen, andererseits könnten im Schweiß-Oberflächenfilm enthaltene tensidähnliche Substanzen (Mono-, Di- und Triglyceride) den Stofftransport der MKW erhöhen. Welcher dieser gegenläufigen Mechanismen dominierend ist, wird in Abschnitt 4.1.3 untersucht.

⁶ zur Temperaturabhängigkeit des Evaporations-/Absorptionsverhältnisses siehe auch Abschnitt 2.2.3.3

⁷ Die Untersuchungen fanden in einem Temperaturbereich von 20 °C–40 °C statt.

Art und Dauer der Dosierung

Wie die meisten realen Expositionsszenarien spiegelt auch die Exposition der Haut mit kontaminierten Bodenpartikeln den Fall der endlichen Dosierung⁸ wider (OECD 2004a, Frasch et al. 2013). Dabei werden Expositionszeiten zwischen 5 h (Bachmann et al. 1999) und 24 h (US EPA 1992) als relevant angesehen.

Insbesondere die Art der Dosierung muss für die Ermittlung von Kenngrößen zur Risikoabschätzung, die im folgenden Abschnitt 2.2.3 behandelt werden, berücksichtigt werden.

2.2.3 Kenngrößen zur Risikoabschätzung der dermalen Absorption

Der klassische Ansatz zur Risikobewertung der dermalen Absorption ist die Bestimmung der dermal absorbierten Dosis D (z.B. nach Kissel et al. 1996, US EPA 2012 und OECD 2010):

$$D = \frac{E \cdot AF}{BW} \quad (2-12)$$

mit: D = dermal absorbierte Dosis [mg/kg·d]
 E = Exposition [mg/d]
 BW = Körpergewicht [kg]
 AF = Absorptionsfaktor

Die Exposition E ist abhängig von Parametern wie der Größe der exponierten Hautoberfläche, der Höhe der absorbierten Dosis pro Expositionseignis sowie der Expositionshäufigkeit und -dauer. Die Dauer eines Expositionseignisses hängt vom jeweils betrachteten Szenario ab. Die US EPA (US EPA 2012) nimmt als Standardwert für die Dauer dermalen Expositionsszenarien 24 h⁹ an, im Regelwerk zur BBodSchV (Bachmann 1999) sind für Expositionsszenarien mit Boden 12 h sowie für das Szenario „Kinderspielfläche“ 5 h vorgegeben.

⁸ Es gibt zwei Arten von Dosierungen: Die *unendliche* und die *endliche* Dosierung:

Bei der unendlichen Dosierung (*infinite dose*) bleibt die maximal erreichbare dermale Absorptionsmassenflussdichte j (siehe auch Abbildung 5a in Abschnitt 2.2.3.2), nachdem sie einmal erreicht wird, im Verlauf der Expositionszeit, ebenso wie die applizierte Analytmass, konstant. (OECD 2004a)

Im Fall der endlichen Dosierung (*finite dose*) wird die maximal erreichbare dermale Absorptionsmassenflussdichte j nicht oder nur für sehr kurze Zeit erreicht (siehe Abbildung 5b in Abschnitt 2.2.3.2). Die applizierte Analytmass wird im Verlauf der Expositionszeit kleiner (bedingt durch Prozesse wie dermale Absorption und/oder Evaporation). (OECD 2004a)

⁹ Zusätzlich empfiehlt die US EPA (2004) die Einbeziehung eines so genannten „Bodenhaftungsfaktors“ (*Soil Adherence Factor*), der die unterschiedlichen Haftungseigenschaften von unterschiedlich großen Bodenpartikeln auf verschiedenen Hautarealen berücksichtigt.

2.2.3.1 Der Absorptionsfaktor AF

Die zentrale Größe in Gleichung 2-12 ist der Absorptionsfaktor AF. Er ist spezifisch für die jeweils untersuchte Testsubstanz im eingesetzten Vehikel (z.B. Wasser oder Lösemittel) und beschreibt das Verhältnis der absorbierten zur applizierten Analytmasse. Der Absorptionsfaktor AF wird meist in Prozent angegeben und folgendermaßen berechnet:

$$AF = \frac{^{abs}m_A}{^{appl}m_A} \cdot 100 \% \quad (2-13)$$

mit: AF = Absorptionsfaktor [%]
 $^{abs}m_A$ = dermal absorbierte Analytmasse [µg]
 $^{appl}m_A$ = dermal applizierte Analytmasse [µg]

Die Bestimmung des Absorptionsfaktors AF erfolgt in der Regel experimentell (in-vivo oder in-vitro). Prinzipiell kann AF auch mathematisch ermittelt werden (QSAR-Modelle, siehe Abschnitt 2.2.5.2). Die Verlässlichkeit von Daten, die durch eine mathematische Abschätzung gewonnen werden, wird jedoch zurzeit noch ausgesprochen kritisch bewertet (Bouwman et al. 2008, Korinth et al. 2012).¹⁰

Die OECD (2010) empfiehlt daher, wenn möglich, experimentell gewonnene Daten zu verwenden. Falls keine experimentellen Daten vorhanden sind, soll zunächst eine 100 %ige dermale Absorption angenommen werden (worst-case Szenario), solange, bis experimentell gewonnene Ergebnisse vorliegen, die die Annahme eines geringeren Wertes rechtfertigen.

Ausgenommen sind Substanzen, deren Molekulargewicht größer als 500 g/mol ist und die sehr gut ($\log K_{ow} < -1$) bzw. sehr schlecht ($\log K_{ow} > 4$) wasserlöslich sind – für diese Stoffe darf ein verminderter AF von 10 % angenommen werden (OECD 2010, basierend auf einem Vorschlag von de Heer et al. 1999).

Ein generelles Problem bei der Bestimmung und Verwendung des Absorptionsfaktors AF ist, dass er zwar als Konstante verwendet wird, jedoch keine ist. Vielmehr verhält er sich umgekehrt proportional zur applizierten Analytmasse (Spalt et al. 2009, Kissel 2011, Frasch et al. 2013). AF ist also am größten bei geringen Applikationsmengen. Diese sind zwar charakteristisch für Expositionsszenarien in der Umwelt, jedoch führt die Anwendung des AF auf Expositionsszenarien mit abweichenden Bedingungen, als die, bei denen er ermittelt wurde, oft zu einer dramatischen Fehleinschätzung des dermalen Absorptionspotentials.

Die WHO (2006) empfiehlt daher, experimentelle Daten für expositionsrelevante Bedingungen zu sammeln, um die Effekte verschiedener Vehikel, Rezeptorfluide und Vielstoffgemische auf die dermale Absorption zu verstehen.

¹⁰ Der Einsatz mathematischer Modelle zur Vorhersage der dermalen Absorption ist zwar prinzipiell vielversprechend (OECD (2007)), leidet jedoch unter bisher qualitativ ungenügenden experimentellen Input-Daten.

Des Weiteren befürwortet die OECD (2010) den so genannten „Triple Pack Ansatz“, der Ergebnisse aus verschiedenen Studien (in-vitro und in-vivo Versuche, sowohl am Menschen als auch am Tier) kombiniert, um das Absorptionspotential für den Menschen zuverlässiger vorherzusagen:

$${}^{in-vivo}AF_{Mensch} = \frac{{}^{in-vivo}AF_{Tier} \cdot {}^{in-vitro}AF_{Mensch}}{{}^{in-vitro}AF_{Tier}} \quad (2-14)$$

mit: ${}^{in-vivo}AF_{Mensch}$ = berechneter Absorptionsfaktor für den Menschen in-vivo [%]
 ${}^{in-vivo}AF_{Tier}$ = experimentell, im Tierversuch ermittelter in-vivo Absorptionsfaktor [%]
 ${}^{in-vitro}AF_{Mensch}$ = experimentell mit menschlicher Haut ermittelter in-vitro Absorptionsfaktor [%]
 ${}^{in-vitro}AF_{Tier}$ = experimentell mit Tierhaut ermittelter in-vitro Absorptionsfaktor [%]

Dieser Ansatz verspricht eine größere Genauigkeit für die Abschätzung der dermalen Absorption beim Menschen. Allerdings kann er nur verwendet werden, wenn die drei zu Grunde liegenden Studien unter den gleichen experimentellen Bedingungen stattgefunden haben, was in der Praxis ausgesprochen selten vorkommt.

2.2.3.2 Die Absorptionsmassenflussdichte j

Die Absorptionsmassenflussdichte j (in $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{h}$) beschreibt den dermalen Absorptionsmassenstrom eines Analyten in Abhängigkeit von der Größe der exponierten Fläche und der Expositionszeit. Aus der Absorptionsmassenflussdichte j können Informationen zum Ausmaß und zur Geschwindigkeit der dermalen Absorption abgeleitet werden. Der Art der Analytdosierung¹¹ kommt dabei eine besondere Bedeutung zu (siehe Abbildung 5).

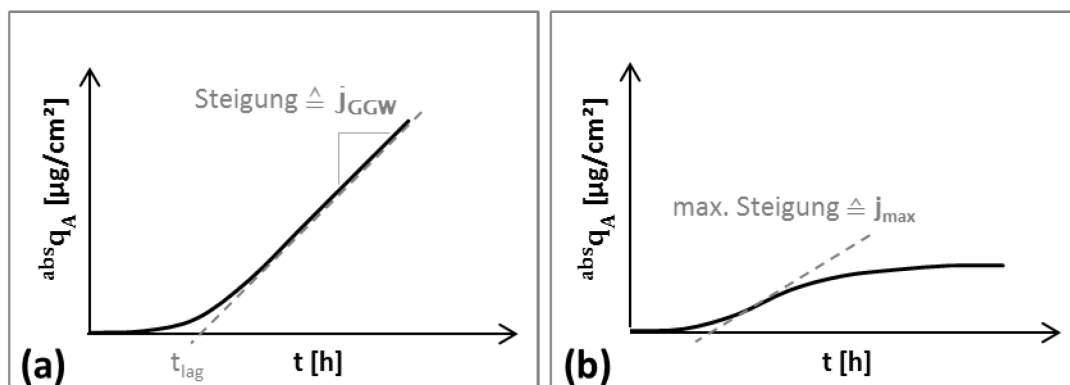


Abbildung 5 Zeitlicher Verlauf der dermal absorbierten Analyt-Flächenbeladung $abs\ q_A$ [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] für die Fälle: **a) unendliche Dosierung** und **b) endliche Dosierung**
 j_{GGW} = dermale Gleichgewichtsabsorptionsmassenflussdichte [$\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$],
 j_{max} = maximale dermale Absorptionsmassenflussdichte [$\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$],
 t_{lag} = Anlaufzeit zwischen Expositionsbeginn und Beginn der dermalen Absorption [h]

¹¹ siehe auch Fußnote 8 Abschnitt 2.2.2

Für die Bestimmung der Absorptionsmassenflussdichte j müssen zwei Fälle der Analytdosierung unterschieden werden:

a) unendliche Dosierung (*infinite dose*, siehe Abbildung 5a) und

b) endliche Dosierung (*finite dose*, siehe Abbildung 5b).

Für den Fall der unendlichen Dosierung stellt sich, nach einer gewissen, substanzspezifischen Anlaufzeit t_{lag}^{12} , eine konstante Steigung ein, die der Absorptionsmassenflussdichte im Gleichgewicht (j_{GGW}) entspricht:

$$j_{GGW} = \frac{^{abs}q_A}{t} \quad (\text{gültig für } t \geq t_{lag}) \quad (2-15)$$

$$\text{mit } ^{abs}q_A = \frac{^{abs}m_A}{A} \quad (2-16)$$

mit: j_{GGW} = Absorptionsmassenflussdichte im Gleichgewicht [$\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$]
 $^{abs}q_A$ = absorbierte Analyt-Flächenbeladung [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]
 t = Expositionszeit [h]
 $^{abs}m_A$ = absorbierte Analytmasse [μg]
 A = Expositionsfläche [cm^2]

Aus j_{GGW} kann der Permeabilitätskoeffizient k_p als Maß für die Geschwindigkeit, mit der eine Substanz durch die Haut diffundiert, ermittelt werden:

$$j_{GGW} = k_p \cdot c_A \quad (2-17)$$

mit: j_{GGW} = Absorptionsmassenflussdichte im Gleichgewicht [$\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$]
 k_p = Permeabilitätskoeffizient [cm/h]
 c_A = Analytkonzentration [$\mu\text{g}/\text{cm}^3$]

j_{GGW} und k_p sind Größen, aus denen z.B. der Absorptionsfaktor AF (siehe Abschnitt 2.2.3.1) abgeleitet werden kann und die standardmäßig der Abschätzung des Risikos durch dermale Absorption zu Grunde liegen (OECD 2008, US EPA 2012). Es muss jedoch beachtet werden, dass die Ermittlung von j_{GGW} , k_p und t_{lag} nur für Szenarien möglich ist, bei denen das Gleichgewicht für die dermale Absorption erreicht wird. Damit sind sie selten auf in der Umwelt vorliegende Expositionsszenarien übertragbar, weil diese in der Regel den Fall der endlichen Dosierung (siehe Abbildung 5b) widerspiegeln.

¹² Die lag-Zeit t_{lag} ist die Zeit, die eine Substanz braucht, um durch das SC hindurch zu diffundieren, bevor sie als systemisch absorbiert gilt (US EPA 1992). Für viele Substanzen beträgt sie mehrere Minuten (Bronaugh & Maibach 2005). Das SC fungiert als eine Art Reservoir für dermal applizierte Substanzen; selbst die schnelle Entfernung ($t_{removal} < t_{lag}$) einmal applizierter Substanzen von der Hautoberfläche kann ihre dermale Absorption nicht verhindern, da der Übergang ins SC bereits erfolgt ist, auch wenn die systemische Absorption noch nicht eingesetzt hat (Hui et al. 2013).

In Szenarien mit endlicher Dosierung wird j_{GGW} nicht oder nur für einen sehr kurzen Zeitraum erreicht; die Höhe der dermalen Absorptionsmassenflussdichte $j(t)$ hängt vom jeweils betrachteten Zeitpunkt ab. Üblicherweise wird j_{max} , also die maximale dermale Absorptionsmassenflussdichte im betrachteten Expositionszeitraum, ermittelt (siehe Abbildung 5b). j_{max} ist charakteristisch für das jeweils betrachtete Szenario und ermöglicht eine realistischere Risikoabschätzung als bei Verwendung der Gleichgewichtsgrößen j_{GGW} und k_p .

Aus diesem Grund präferieren die WHO (2006) und die OECD (2010) die Verwendung der zeitabhängigen maximalen Absorptionsmassenflussdichte j_{max} gegenüber der Gleichgewichtsabsorptionsmassenflussdichte j_{GGW} . Ein Vergleich von Studien unterschiedlicher Expositionsszenarien (insbesondere mit verschiedenen Arten der Analytdosierung) soll nur unter Einsatz „besonderer Sorgfalt“ erfolgen.

2.2.3.3 Das Evaporations-/Absorptionsverhältnis χ

Eine wesentliche Rolle für die Höhe der dermalen Absorption spielt der Prozess der Evaporation (siehe Abbildung 6).

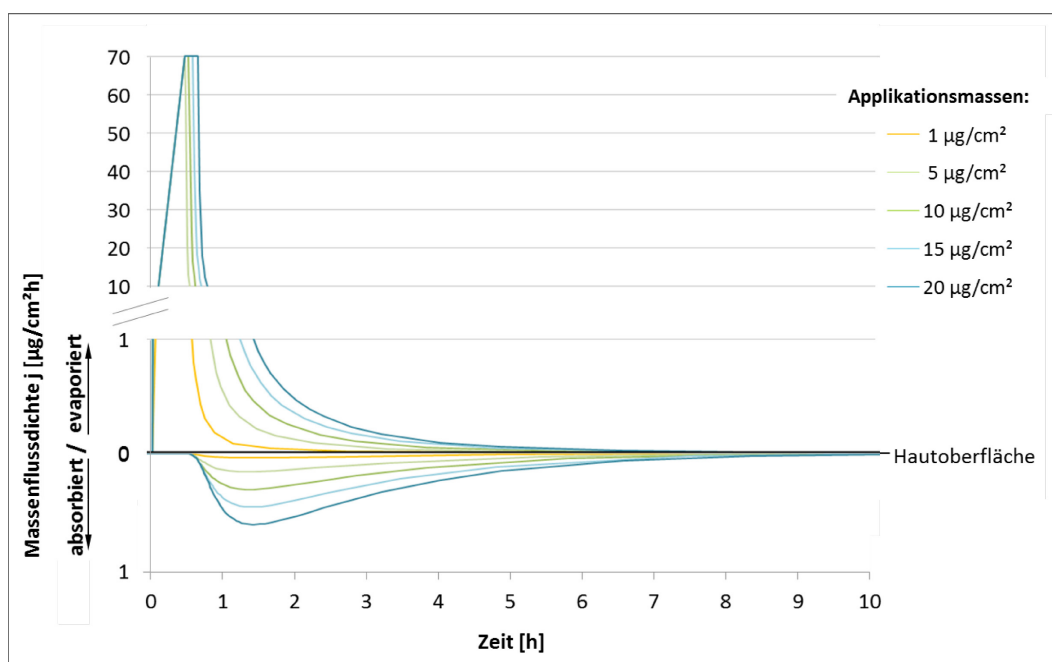


Abbildung 6 Evaporations- und Absorptionsmassenflussdichten
berechnet mit dem FDSP-Calculator (siehe Abschnitt 2.2.5.3) am Beispiel von Biphenyl
(Inputparameter: $\log K_{OW} = 3,76$; $p_D = 2$ Pa, $T = 32$ °C, einmalige Applikation)

Je nach Flüchtigkeit einer Substanz kann ein Teil der applizierten Substanzmasse nicht dermal absorbiert werden, da der konkurrierende Prozess der Evaporation die auf der Haut zur Absorption zur Verfügung stehende Substanzmasse verringert. Diesem Effekt kommt besonders zu Beginn der Expositionszeit eine große Bedeutung zu, da die dermale

Absorption erst nach einer substanzspezifischen Anlaufzeit t_{lag} einsetzt, während der Prozess der Evaporation sofort nach der Applikation der Substanz beginnt.

Die Neigung einer Substanz zur Evaporation im Verhältnis zu ihrer Absorptionsneigung wird durch den dimensionslosen Parameter χ ausgedrückt, der, nach Kasting & Miller (2006), folgendermaßen definiert ist:

$$\chi = \frac{k_{evap} \cdot z \cdot \rho}{D_{SC} \cdot c_{SC,sat}} \quad (2-18)$$

mit: χ = Evaporations-/ Absorptionsverhältnis [-]
 k_{evap} = Evaporationskoeffizient [cm/h]; analog zu k_p (siehe Abschnitt 2.2.3.2)
 z = Dicke des Stratum Corneum (SC) [cm]
 ρ = Dichte der Analyt-Reinsubstanz [g/cm³]
 D_{SC} = Diffusionskoeffizient im Stratum Corneum [cm²/h]
 $c_{SC,sat}$ = Analytsättigungskonzentration im Stratum Corneum [g/cm³]

Ist die applizierte Analytmasse hinreichend klein¹³, gilt, nach Kasting & Miller (2006), für lipophile Substanzen folgender empirischer Zusammenhang:

$$\chi = \frac{(p_D \cdot MW)_n^b}{(K_{OW} \cdot L)_n} \quad (2-19)$$

mit: χ = Evaporations-/ Absorptionsverhältnis
 p_D = Analyt-Dampfdruck
 MW = Analyt-Molekulargewicht
 K_{OW} = Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient
 L = Wasserlöslichkeit des Analyten
 n = normalisiert¹⁴
 b = 2,7 (empirischer Faktor, ermittelt von Kasting & Miller 2006)

Das so ermittelte, analytspezifische Evaporations-/Absorptionsverhältnis χ ist, für gleichbleibende Umgebungsbedingungen, konstant.¹⁵

Für die in Abbildung 6 gezeigte Beispielsubstanz Biphenyl wurde ein χ -Wert von 25 ermittelt. Dieser Wert gilt für hinreichend kleine Analytmassen von 1 µg/cm² (gelbe Kurve) und 5 µg/cm² (hellgrüne Kurven) bei einer Temperatur von 32 °C. Generell gilt: Substanzen, mit Werten von $\chi \gg 1$ werden sich größtenteils verflüchtigen, während Substanzen mit Werten von $\chi \ll 1$ überwiegend absorbiert werden. Kasting & Miller (2006) kategorisieren Substanzen entsprechend der Höhe ihrer χ -Werte folgendermaßen (siehe Tabelle 3):

¹³ „Hinreichend klein“ bedeutet, dass die applizierte Analytmasse so klein ist, dass sie die Analytsättigungskonzentration des Stratum Corneum deutlich unterschreitet (siehe gelbe und hellgrüne Kurve in Abbildung 6).

¹⁴ Die dimensionsbehafteten Größen wurden normalisiert (durch Division mit einer charakteristischen Größe) und dadurch dimensionslos gemacht (siehe Kasting & Miller 2006).

¹⁵ χ = konstant ist gültig für eine konstante Körper- und Umgebungstemperatur und Expositionszeiten $\geq t_{lag}$.

Tabelle 3 χ -Wert und Flüchtigkeit: Kategorien nach Kasting & Miller (2006)

χ	0,1	1	10
Kategorie	minimal flüchtig	moderat flüchtig	hoch flüchtig
Beispielsubstanz (χ) ^a	Benz(a)anthracen (0,11)	Phenanthren (1,01)	Naphthalin (60)

^a Die χ -Werte der aufgeführten Beispielsubstanzen wurden mit Hilfe des FDSP-Calculators (siehe Abschnitt 2.2.5.3) für eine Temperatur von 32°C ermittelt (siehe DVD-Anhang *Anhang\2_Theorie*).

2.2.4 Methoden zur experimentellen Bestimmung der dermalen Absorption

Die in Abschnitt 2.2.3 vorgestellten Kenngrößen dienen als Grundlage zur Abschätzung des Risikos, das von der dermalen Absorption ausgeht. Sie werden zumeist experimentell ermittelt, wozu eine Vielzahl von Methoden zur Verfügung steht, die in den folgenden Abschnitten 2.2.4.1 und 2.2.4.2 vorgestellt werden. Neben den experimentellen Methoden existieren auch mathematische Modelle, die eine Abschätzung der Höhe der dermalen Absorption ermöglichen. Ein Überblick über die verschiedenen Ansätze zur Modellierung der dermalen Absorption wird in Abschnitt 2.2.5 gegeben.

2.2.4.1 In-vivo Methoden

In-vivo Untersuchungen sind Untersuchungen, die am lebenden Organismus (sowohl am Menschen als auch am Tier) stattfinden. Dabei können Daten zur dermalen Absorption, die aus in-vivo Versuchen an Tieren gewonnen werden, oftmals nur schwer auf den menschlichen Organismus übertragen werden. Daten zur dermalen Absorption von Chemikalien, die aus in-vivo Versuchen am menschlichen Organismus gewonnen werden, gelten als unverzichtbare Grundlage für die Risikobewertung. Es gibt jedoch verhältnismäßig wenige in-vivo Studien am menschlichen Organismus, da ihnen zum Teil erhebliche ethische aber auch praktische Gründe entgegenstehen. Die am weitesten verbreiteten in-vivo-Methoden zur Messung der dermalen Absorption von Chemikalien werden im Folgenden kurz vorgestellt.

Messung der Testsubstanz und/oder Metabolite im Plasma oder in Ausscheidungen

Eine Methode zur Bestimmung der dermal absorbierten Dosis ist die Analyse der Testsubstanz und/oder ihrer Metaboliten in Körpersekreten, Exkrementen oder der ausgeatmeten Luft des Testorganismus. Der Analyt wird auf einen Teil der Hautoberfläche appliziert. Nach einer definierten Zeit erfolgt dann die Bestimmung der Analytkonzentration in der zu untersuchenden Matrix (z.B. Blut). Parallel zur dermalen Exposition wird eine bekannte Dosis des Analyten injiziert bzw. inhaliert. Die daraufhin in der untersuchten Matrix ermittelte Analytkonzentration dient als Referenzwert zur Berechnung der

dermal absorbierten Dosis, aus der dann eine durchschnittliche dermale Absorptionsrate errechnet werden kann. (OECD 2004b)

Mikrodialyse

Das Prinzip dieser Methode basiert auf der passiven Diffusion der zu untersuchenden Substanzen durch eine semipermeable Membran, die sich in einer Mikrodialysesonde befindet. Die Funktionsweise der kutanen Mikrodialyse ist in der Abbildung 7 dargestellt.

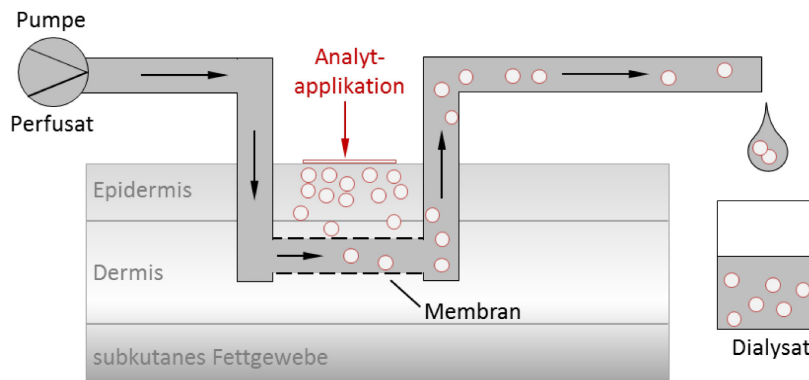


Abbildung 7 Prinzip der kutanen Mikrodialyse

Die Sonde wird in der Dermis, parallel zur exponierten Hautoberfläche, platziert und von einem Blutimitat (dem Perfusat) durchströmt. Die Analyten diffundieren durch die Membran in das Perfusat, was dann zeitaufgelöst analysiert werden kann. Dadurch kann die Kinetik der dermalen Absorption sehr genau ermittelt werden. Besonders gut eignet sich die Mikrodialyse, um den Metabolismus in der Haut zu untersuchen, da die Probenahme erfolgt, bevor der Analyt den Blutkreislauf erreicht. Nachteilig ist, dass insbesondere für sehr lipophile Substanzen oft nur schlechte Wiederfindungsraten erzielt werden, da die Diffusion der Testsubstanz in das Perfusat häufig unvollständig ist. (Anderson et al. 1996)

Tape Stripping (TS)

Mit dieser Methode wird ausschließlich das Stratum Corneum auf seinen Gehalt an Testsubstanz untersucht. Dazu werden die einzelnen Schichten des zuvor exponierten Hautareals sequentiell mit Streifen aus Klebeband abgelöst. Jeder Streifen wird anschließend auf die abgelöste Hautmasse und deren Analytgehalt untersucht. Durch das sequentielle Ablösen der einzelnen Schichten des Stratum Corneums kann ein hauttiefenabhängiges Profil der Testsubstanz erstellt werden. Die TS-Methode ermöglicht die simultane Untersuchung verschiedener Hautareale an einer Testperson, was für vergleichende Studien (gesunde vs. kranke Haut, verschiedene Vehikel, etc.) sehr wertvoll ist. Problematisch ist die große Schwankungsanfälligkeit dieser Methode, die unter anderem durch unterschiedliche Hafteigenschaften der Klebebänder oder einem ungleichmäßigen

Druck bei deren Applikation bedingt ist. Des Weiteren wirken sich hierbei individuelle und anatomische Unterschiede in der Festigkeit des SC störend aus. (Kezic 2008)

Spektroskopie (IR und Raman)

Spektroskopische Methoden haben generell den Vorteil, dass sie zerstörungsfrei und nicht- bzw. minimal-invasiv sind. Fast alle spektroskopischen Methoden, die zur Bestimmung der in-vivo-Penetration von Chemikalien in die Haut verwendet werden, basieren auf Infrarot- oder Raman-Spektroskopie. In beiden Fällen wird die Absorption einer emittierten Strahlung durch den Analyten auf bzw. in der Haut in einer Tiefe von bis zu 10 µm gemessen. Ein großer Nachteil aller spektroskopischen Methoden ist, dass nur Chemikalien untersucht werden können, deren Spektrum sich spezifisch vom Spektrum des Stratum Corneum unterscheidet. (Kezic 2008)

2.2.4.2 In-vitro Methoden

In-vitro Untersuchungen werden in einer kontrollierten Umgebung außerhalb des Organismus durchgeführt. Sie werden genutzt, um die im Organismus ablaufenden Prozesse unter vereinfachten Bedingungen nachzustellen. In-vitro Untersuchungen sind der einzige Weg, um die dermale Absorption von für den Menschen (potentiell) toxischen Substanzen zu ermitteln (Bronaugh & Maibach 2005). Die am weitesten verbreiteten in-vitro Verfahren sind Versuche, bei denen Diffusionszellen zum Einsatz kommen. Eine häufige Einteilung von Diffusionszellen erfolgt in statische und dynamische Diffusionszellen (OECD 2004c). Diese beiden Arten von Diffusionszelle werden im Folgenden vorgestellt.

Statische Diffusionszellen

Die erste und wohl bekannteste statische Diffusionszelle ist die Franz-Diffusionszelle (siehe Abbildung 8), die 1975 von T.J. Franz entwickelt wurde.

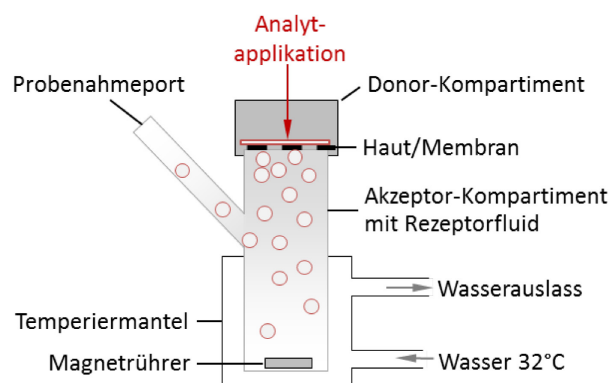


Abbildung 8 Schematischer Aufbau der Franz-Diffusionszelle, nach Franz (1975)

Sie besteht aus einer temperierten Kammer, die mit einem Rezeptorfluid gefüllt ist. Darauf befindet sich, in einem sogenannten Donor-Kompartiment, die verwendete Haut (oder ein Hautäquivalent), die mit ihrer Oberseite zur Umgebung gerichtet ist. Auf die Haut wird die zu untersuchende Testsubstanz appliziert. Nach der Expositionszeit erfolgt die Probenahme im Rezeptorfluid.

Problematisch bei diesem Diffusionszellentyp ist die Anreicherung der Testsubstanz im Rezeptorfluid, wodurch der Konzentrationsgradient, der die Triebkraft für die Diffusion durch die Haut ist, kontinuierlich kleiner wird. Das kann zu verringerten Massenflüssen durch die Membran und letztendlich zu Minderbefunden führen.

Dynamische Diffusionszellen

Die erste dynamische Diffusionszelle wurde 1985 von Bronaugh & Stewart entwickelt. Es handelt sich dabei um eine leichte Modifikation der Franz-Zelle, bei der die Rezeptorkammer ein geringeres Volumen hat und mit einem Zu- und Ablauf ausgestattet ist, durch den kontinuierlich frisches Rezeptorfluid einströmt. Analog wird das mit Analyten beladene Rezeptorfluid kontinuierlich entnommen. Bei diesem Diffusionszellentyp kann die Probenahme unter Zuhilfenahme eines Fraktionssammlers automatisiert werden.

Problematisch bei allen in-vitro Versuchen ist nicht nur ihre Vergleichbarkeit mit in-vivo Studien, sondern auch ihre Vergleichbarkeit untereinander. So können durch die variablen Parameter Diffusionszellentyp, Haut (bzw. Membran), Testsubstanz, Vehikel, Rezeptorfluid, Dosis, Expositions- und Probenahmezeitpunkt sowie Umgebungstemperatur und Windgeschwindigkeit abweichende Ergebnisse erzielt werden. Bei allen klassischen Diffusionszellen (statisch und dynamisch) stellt zudem das Erreichen der Nachweisgrenze ein Problem dar, wenn mit geringen Analytmassen (z.B. in Umweltproben, wie kontaminierter Boden), gearbeitet wird.

2.2.5 Mathematische Modelle zur Abschätzung der dermalen Absorption

Durch das Inkrafttreten der REACH (2006) ist es notwendig geworden, über 30.000 Chemikalien im Verlauf von 11 Jahren im Hinblick auf ihre Toxizität, Ökotoxizität und ihr Verhalten in der Umwelt zu evaluieren. Aus Gründen wie z.B. Kosten, Praktikabilität und dem Tierschutz können zur Bewältigung dieser Aufgabe nicht nur klassische (experimentelle) Methoden angewendet werden.

Deshalb wird bereits in der REACH (Annex XI) dazu aufgefordert, das Potential theoretischer Methoden verstärkt zu nutzen. Es gibt eine Vielzahl mathematischer Modelle, mit deren Hilfe es möglich ist, Parameter zur Beschreibung der dermalen Absorption rechnerisch zu ermitteln. Man kann sie in zwei, durch ihre Herangehensweise grundsätzlich verschiedene, Gruppen unterteilen:

- Mechanistische Modelle (siehe Abschnitt 2.2.5.1)
- Probabilistische Modelle (siehe Abschnitt 2.2.5.2)

2.2.5.1 Mechanistische Modelle

Mechanistische Modelle versuchen, die Mechanismen des Stofftransports durch die einzelnen Hautschichten mathematisch zu beschreiben. Im Fall der dermalen Absorption sind alle relevanten Stofftransportvorgänge diffusiver Natur. Die mathematische Grundlage zur Beschreibung der Diffusion sind die Fick'schen Gesetze.

Zur Beschreibung des dermalen Stofftransports unter stationären Bedingungen gilt das 1. Fick'sche Gesetz (Gleichung 2-20). Nach der Gleichgewichtseinstellung kann aus der Absorptionsmassenflussdichte j_{GGW} der Permeabilitätskoeffizient k_p und die lag-Zeit t_{lag} ermittelt werden (siehe Abschnitt 2.2.3.2).

$$j_{GGW} = -D \frac{\partial c_A}{\partial z} \quad (2-20)$$

mit: j_{GGW} = Gleichgewichts-Absorptionsmassenflussdichte [$\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$]
 c_A = Analytkonzentration [$\mu\text{g}/\text{cm}^3$]
 D = Diffusionskoeffizient [cm^2/h]
 z = vertikale Raumkoordinate (senkrecht zur Hautoberfläche) [cm]

Unter instationären Bedingungen gilt das 2. Fick'sche Gesetz, das die Zeitabhängigkeit des Prozesses der dermalen Absorption berücksichtigt:

$$\frac{\partial c_A}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c_A}{\partial z^2} \quad (2-21)$$

mit: c_A = Analytkonzentration [$\mu\text{g}/\text{cm}^3$]
 t = Zeit [h]
 D = Diffusionskoeffizient [cm^2/h]
 z = vertikale Raumkoordinate (senkrecht zur Hautoberfläche) [cm]

Instationäre Modelle sind in der Lage, die Absorptionsmassenflussdichte j und zum Teil auch den Absorptionsfaktor AF (siehe 2.2.3.1), jeweils in Abhängigkeit von der Zeit, vorherzusagen.

Als Inputparameter benötigen mechanistische Modelle sowohl Diffusions- als auch Verteilungskoeffizienten. Beide Koeffizienten hängen vom Analyten selbst und von dem Medium¹⁶ ab, durch welches der Analyt hindurch diffundiert. Dem komplexen Aufbau der Haut (siehe Abschnitt 2.2.1) wird in den verschiedenen Modellen mit unterschiedlichen Annahmen und Vereinfachungen begegnet:

- Einfache Modelle betrachten die Haut als pseudo-homogene Membran, durch die die Testsubstanz diffundiert (z.B. Brenner & Edwards 1993).
- Komplexere, sogenannte *Strukturbasierte Modelle*, berücksichtigen die Hautstruktur: An Stelle der pseudo-homogenen Membran tritt z.B. das „Ziegelstein-Mörtel-Modell“ des SC (siehe Abbildung 4 in Abschnitt 2.2.1), in dem bereits zwei verschiedene mögliche Stofftransportpfade durch das SC (interzellulär und transzellulär) berücksichtigt werden (z.B. Nitsche et al. 2006, Wang et al. 2006, Wang et al. 2007).
- *Kompartimentmodelle*¹⁷ basieren auf verknüpften Massenbilanzen der einzelnen beteiligten Kompartimente (z.B. SC, Epidermis, Blut) und berücksichtigen teilweise in den einzelnen Kompartimenten stattfindende Prozesse der chemischen Bindung und des Analytmetabolismus. Die Komplexität wird noch erhöht im Fall der Einbeziehung kinetischer Aspekte der Analytverteilung, -bindung und des -metabolismus (z.B. McCarley & Bunge 2001, Kasting et al. 2008, Miller & Kasting 2010).
- *Porentransportmodelle* gehören ebenfalls zur Gruppe der Mechanistischen Modelle. Sie modellieren den Stofftransport durch Haarfollikel und Schweißdrüsen. Diese Transportpfade sind allerdings vorwiegend für hydrophile Substanzen von Bedeutung (Mitragotri 2003, Meidan et al. 2005) und werden deshalb in dieser Arbeit nicht weiter berücksichtigt.

Der große Vorteil der Mechanistischen Modelle liegt in der Transparenz der ihnen zu Grunde liegenden Berechnungen, die auf den Fick'schen Gesetzen basieren. Allerdings werden zur Diffusion parallel auftretende Prozesse (z.B. Sorptionswechselwirkungen innerhalb der Hautschichten, Analytmetabolismus, Einflüsse des Vehikels) zumeist nicht berücksichtigt, so dass die erzielten Ergebnisse zum Teil stark fehlerbehaftet sind (Mitragotri et al. 2011).

¹⁶ hier: Haut

¹⁷ Kompartimentmodelle werden auch als *Pharmakokinetische Modelle* bezeichnet.

2.2.5.2 Probabilistische Modelle

Den Mechanistischen Modellen gegenüber stehen die Probabilistischen Modelle¹⁸. Die dominierenden Vertreter dieser Gruppe sind die sogenannten *Quantitative Structure Activity Relationship* (QSAR)-Modelle. QSAR-Modelle versuchen, die biologische Aktivität von Substanzen statistisch mit ihren physiko-chemischen und strukturellen Eigenschaften zu verknüpfen. Aus den QSAR-Modellen haben sich die sogenannten QSPR-Modelle (*Quantitative Structure Permeability Relationships*) abgeleitet; sie modellieren die passive, diffusionskontrollierte Penetration von Chemikalien durch die Haut. Die hauptsächlich genutzten Determinanten zur Vorhersage der dermalen Penetration sind die Molekülgröße (MW) und ihre Hydrophobizität ($\log K_{ow}$) (Moss et al. 2002). Vorhergesagt werden in der Regel die Gleichgewichtsparameter k_p oder j_{GGW} . Die meisten der entwickelten QSPR-Modelle basieren auf in der Literatur verfügbaren experimentellen Daten.

Nach dem jetzigen Stand des Wissens wird von der Verwendung von QSAR- bzw. QSPR-Daten für die Abschätzung des dermalen Absorptionspotentials im Rahmen einer quantitativen Risikobewertung abgeraten (OECD 2010), da keines der öffentlich verfügbaren QSAR- bzw. QSPR-Modelle geeignet erscheint (Bouwman et al. 2008).

Das hohe Potential von QSAR-Modellen für die Risikobewertung ist jedoch erkannt. Die OECD treibt deren Entwicklung aktiv voran, indem sie 2008 ein QSAR-basiertes Programm¹⁹ veröffentlichte, mit dem z.B. Datenlücken auf Grundlage vorhandener Daten ähnlicher Chemikalien geschlossen werden können. Mit Hilfe dieses Instruments können auch neue QSAR-Modelle erstellt werden. Deren Qualität und Verwendbarkeit hängen von der Verfügbarkeit einer großen Menge an geeigneten und zuverlässigen experimentellen Daten ab, die als „Trainings-Sets“ genutzt werden können (OECD 2010).

Ein Problem der QSAR-Modelle ist ihre mangelhafte Praxistauglichkeit. Sie sind mit zunehmender Komplexität immer weniger transparent und für Nicht-Experten kaum anwendbar. Nichtsdestotrotz werden QSAR-Modelle auch heute schon genutzt; z.B. zur Abschätzung von Diffusions- und Verteilungskoeffizienten.

Die von der US EPA entwickelte Software EPI SuiteTM (US EPA 2000) ist ein Beispiel für ein aktuelles und frei verfügbares Programm²⁰ zur probabilistischen Parameterabschätzung. Es wird im Rahmen dieser Arbeit vorrangig zur Abschätzung von Analytdampfdrücken bei verschiedenen Temperaturen genutzt.

¹⁸ Probabilistische Modelle werden auch als *Empirische Modelle* bezeichnet.

¹⁹ die OECD QSAR Toolbox (OECD 2008)

²⁰ Die aktuelle Version 4.11 (2012) ist zugänglich unter <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuitedl.htm>.

Auch innerhalb von Mechanistischen Modellen findet man QSAR-basierte Parameterabschätzungen: Ein Beispiel für eine solche Modellkombination stellt der von Fedorowitz et al. (2011) entwickelte Finite Dose Skin Permeation (FDSP-) Calculator dar, der in dieser Arbeit zur Simulation der dermalen Absorption genutzt wurde und im folgenden Abschnitt 2.2.5.3 ausführlicher beschrieben wird.

2.2.5.3 Der Finite Dose Skin Permeation (FDSP-) Calculator

Beim von Fedorowitz et al. (2011) entwickelten Finite Dose Skin Permeation (FDSP-) Calculator handelt es sich um eine Software, die die Erkenntnisse mehrerer Publikationen zusammenfasst (Kasting & Miller 2006, Wang et al. 2007, Kasting et al. 2008, Miller & Kasting 2010). Das Ergebnis ist ein umfassendes Modell, das die instationäre, eindimensionale diffusive Penetration von Chemikalien durch das SC sowie durch die darunter liegenden Schichten der Epidermis²¹ und der Dermis simuliert (Dancik et al. 2013).

Eine Besonderheit des FDSP-Calculators ist die Kombination mechanistischer und empirischer Elemente: Die Berechnung der instationären Analytdiffusion durch die einzelnen Hautschichten beruht, rein mechanistisch, auf dem 2. Fick'schen Gesetz (siehe Gleichung 2-21), wobei die jeweiligen Diffusions- und Verteilungskoeffizienten empirisch ermittelt werden. Diese empirische Abschätzung basiert ausschließlich auf den chemisch-physikalischen Eigenschaften der Analyten (wie z.B. Schmelz- und Siedepunkt, Molekulargewicht, Dampfdruck und log K_{OW}). Es werden keine experimentellen Input-Parameter benötigt.

Eine weitere Besonderheit des FDSP-Calculators ist sein Vermögen, ein breites Spektrum von realitätsnahen Expositionsszenarien zu simulieren. Dazu gehören eine endliche Analytdosierung (siehe Abbildung 5b in Abschnitt 2.2.3.2) mit verschiedenen Möglichkeiten der Analytapplikation (siehe Tabelle 2 in Abschnitt 2.2.2). Außerdem können folgende Eingangsgrößen dem jeweils vorliegenden Expositionsszenario individuell angepasst werden:

- der Hydratationszustand des SC,
- die Dicke der einzelnen Hautschichten,
- die Windgeschwindigkeit sowie
- die Art und Menge des Vehikels.

²¹ Dabei wird die Epidermis als nicht durchblutete Dermis behandelt.

Das Modell berechnet daraus folgende Kenngrößen und Analyttransportprofile²²:

- den Absorptionsfaktor AF (siehe Abschnitt 2.2.3.1),
- die maximale Absorptionsmassenflussdichte j_{\max} (siehe Abschnitt 2.2.3.2),
- den effektiven Permeabilitätskoeffizienten k_p ,
- das Evaporation-/Absorptionsverhältnis χ (siehe 2.2.3.3),
- die zeitabhängigen Absorptions- und Evaporationsmassenflussdichten,
- die kumulierten, absoluten absorbierten und evaporierten Analytmassen sowie
- die Analytkonzentrationsprofile in den einzelnen Hautschichten.

Der FDSP-Calculator ist damit zum jetzigen Zeitpunkt das einzige Modell auf dem Gebiet der Vorhersage der instationären dermalen Absorption, das Expositionsszenarien mit endlicher Analytapplikation in diesem Umfang simulieren kann (Dancik et al. 2013).

Aus Sicht der Risikoabschätzung ist ein Punkt äußerst kritisch zu betrachten: Für eine Reihe von Substanzen werden deutlich kleinere Absorptionsfaktoren ermittelt, als auf Grundlage von in-vitro Daten zu erwarten war. Dancik et al. (2013) erklären diese Beobachtung damit, dass in dem in-vitro Vergleichsdatensatz sehr hohe Analytmassen auf die Haut appliziert wurden, die durch ihr hohe Konzentration die Eigenschaften des SC verändert haben, was zu einer höheren Permeabilität des SC führte. Sie untermauern diese Begründung mit Erkenntnissen aus eigenen Forschungsarbeiten (Santhanam et al. 2005, Bhatt et al. 2008, Miller & Kasting 2010).

Gajjar & Kasting (2014) empfehlen die Benutzung des FDSP-Calculators für Fälle mit geringen Analytkonzentrationen²³, bei denen die SC-Oberfläche nicht geschädigt wird. Für aggressive, die Hautoberfläche schädigende Chemikalien wie z.B. Aceton oder Benzol schlagen sie die Einführung eines Korrekturfaktors (in Höhe von $f = 10$) vor.

Die Variation der Umgebungstemperatur ist in der aktuellen Version des FDSP-Calculators (2011) nicht vorgesehen²⁴. Nach Gajjar & Kasting (2014) ist ihre Variation im Rahmen des Modells jedoch grundsätzlich möglich. In dieser Arbeit wird in Abschnitt 4.3.4 von dieser

²² Der Berechnung liegen folgende Vereinfachungen zu Grunde:

- Der Reservoir-Effekt des SC sowie ein möglicher Analytmetabolismus innerhalb der Epidermis werden nicht berücksichtigt.
- Ein Stofftransport über polare Pfade (Hautanhangsgebilde, Schweißdrüsen) wird, ebenso wie der Stoffabtransport über das Lymphsystem, vernachlässigt.
- Die Analytbindung an Proteine wird nur durch die Bindung an Albumin, als einzigen Proteinrepräsentanten, berücksichtigt.

²³ siehe Fußnote 13 in Abschnitt 2.2.3.3

²⁴ In der aktuellen Version aus dem Jahr 2011 ist für die Temperatur ein nicht variabler Standardwert von 32 °C vorgegeben, was der Hautoberflächentemperatur entspricht.

Möglichkeit Gebrauch gemacht, indem je nach zu simulierender Umgebungstemperatur der Dampfdruck, als der temperatursensibelste Inputparameter²⁵, angepasst wird.

Was der FDSP-Calculator nicht leisten kann, ist die Simulation des Stofftransportverhaltens bodengebundener Substanzen. Zwar ist die Wahl verschiedener Vehikel grundsätzlich möglich, jedoch beschränkt sie sich auf Vehikel, die im Laufe der Expositionszeit evaporieren. Ein kurzer Überblick über Versuche, die dermale Absorption bodengebundener Substanzen zu berechnen, wird im folgenden Abschnitt 2.2.5.4 gegeben.

2.2.5.4 Abschätzung der dermalen Absorption bodengebundener Substanzen

In der Vergangenheit gab es einige wenige Versuche, die dermale Absorption bodengebundener Substanzen rechnerisch zu bestimmen.

Das 1990 von McKone entwickelte Modell wurde zwar als Bewertungsgrundlage für die Prüfwertableitung zur perkutanen Aufnahme bodengebundener Schadstoffe für die Bewertung von Altlasten gemäß BBodSchV (Bachmann et al. 1999) herangezogen, stellte sich jedoch im Nachhinein als ungenügend heraus. Grund dafür waren einerseits fehlerhafte Modellannahmen²⁶ und andererseits die qualitativ und quantitativ ungenügende experimentelle Datengrundlage.

Poet et al. (2002) entwickelten ein Pharmakokinetisches Modell, dessen Ergebnisse gut mit experimentell erhobenen in vivo-Daten (Ratte und Mensch) übereinstimmten. Allerdings gilt es lediglich für die dermale Absorption von Perchlorethen (C_2Cl_4) aus Boden. Für weniger flüchtige Stoffe sind keine vergleichbaren Modelle in der Literatur vorhanden.

Nach derzeitigem Stand des Wissens existieren momentan keine Modelle, die die dermale Absorption eines breiten Spektrums bodengebundener Substanzen berechnen und dabei realistische Expositionsszenarien simulieren.

Vor dem Hintergrund der Schwierigkeiten, die bereits bei der Modellierung der dermalen Absorption von Substanzen, die direkt auf die Haut appliziert werden, bestehen, erscheint die Entwicklung eines Modells mit einem zusätzlichen komplexen Stoffübergangsschritt – der Analytodesorption aus dem Boden – nicht sehr erfolgsversprechend. Im Rahmen dieser Arbeit wird deshalb ein anderer Ansatz verfolgt: Es soll ein Verfahren entwickelt werden, das den Stoffübergang der bodengebundenen Analyten aus dem Boden auf die Haut simuliert und die experimentelle Ermittlung der zur Resorption auf der Haut zur Verfügung stehenden

²⁵ Die Temperaturabhängigkeit des deutlich weniger sensiblen Input-Parameters $\log K_{ow}$ (siehe Abschnitt 2.1.2) wird vernachlässigt.

²⁶ So wurde z.B. angenommen, dass die Zwischenräume des SC mit Wasser (statt mit einer Lipidmatrix) gefüllt sind.

Analytmasse ermöglicht. Der so ermittelte resorptionsverfügbare Analytmassenanteil (siehe Gleichung 2-22 in Abschnitt 2.3) könnte als Input für bereits existierende Modelle zur Berechnung der dermalen Absorption (z.B. dem FDSP-Calculator) dienen und in dieser Kombination die Bestimmung des dermal absorbierten Analytmassenanteils, als Grundlage für eine Risikoabschätzung, möglich machen.

Im folgenden Abschnitt 2.3 werden deshalb theoretische Grundlagen und Ansätze zur Bestimmung der dermalen Resorptionsverfügbarkeit, dem Untersuchungsgegenstand und Schwerpunkt dieser Arbeit, vorgestellt.

2.3 Dermale Resorptionsverfügbarkeit

Als dermal resorptionsverfügbarer Anteil wird in dieser Arbeit, analog zum Absorptionsfaktor AF (siehe Abschnitt 2.2.3.1), der Analytmassenanteil definiert, der nach einer gewissen Expositionszeit aus dem Boden auf die Haut (oder ein Hautäquivalent) diffundiert ist:

$$DRV_W = \frac{DRV m_A}{appl m_A} \cdot 100 \% \quad (2-22)$$

mit: DRV_W = dermal resorptionsverfügbarer Analytmassenteil [%]
 $DRV m_A$ = dermal resorptionsverfügbare Analytmasse [μg]
 $appl m_A$ = dermal applizierte Analytmasse (bodengebunden) [μg]

2.3.1 Stand der Forschung

Im Gegensatz zur dermalen Absorption gibt es zur dermalen Resorptionsverfügbarkeit nur wenige Untersuchungen, die hier kurz vorgestellt werden.

Ertl (2007) entwickelte eine in vitro-Elutionsmethode zur Bestimmung der dermalen Resorptionsverfügbarkeit von Bioziden und PCB aus Hausstaub. Die Analyten werden dabei mit einer künstlich hergestellten Schweiß-Hautoberflächenfilm-Emulsion (wesentliche Komponenten: Kochsalz, Milchsäure, Aminosäuren und Lipide; leicht saurer pH-Wert von 5,2) für 1 h bei 32 °C eluiert und anschließend zentrifugiert. Als resorptionsverfügbar wird der Analytanteil betrachtet, der mit Hilfe des entwickelten Elutionsmittels von der partikulären Hausstaub-Matrix gelöst werden konnte.

Ein interessanter Ansatz dieser Methode ist die Verwendung der synthetischen Schweiß-Hautoberflächenfilm-Emulsion, der die realen Bedingungen auf der Haut simulieren soll. Kritisch zu betrachten ist allerdings, dass die Resorptionsverfügbarkeit der Analyten ausschließlich über ihre Löslichkeit in dieser Emulsion definiert wird. Ein möglicher

Analyttransport über die Luft auf die Haut wird nicht berücksichtigt. Die Dominanz des Luftpfades für den Stofftransport von PAK und anderen flüchtigen bis mittelflüchtigen, partikelgebundenen organischen Substanzen wurde jedoch bereits durch mehrere Forschungsarbeiten belegt (Meijer et al. 2003, Ribes et al. 2003, Yang & Holmen 2008, Hu & Aitken 2012) und sollte in einer Methode zur Bestimmung der dermalen Resorptionsverfügbarkeit Berücksichtigung finden.

In diesem Zusammenhang sind die Untersuchungen von Hu und Aitken (2012) zur Desorptionskinetik bodengebundener PAK und zur Abschätzung ihres dermalen Expositionspotentials²⁷ hervorzuheben. Sie entwickelten eine Sorptionsmethode, bei der Boden auf die feste, hydrophobe Oberfläche einer C18-Extraktionsdisk²⁸ platziert und unter kontrollierten Bedingungen²⁹ inkubiert wird. Die Bestimmung der dermal resorptionsverfügbaren Stoffmenge erfolgt durch anschließende Extraktion der C18-Disks.

Der entwickelte Versuchsaufbau simuliert das Expositionsszenario „Boden auf Haut“ und ermöglicht, neben den in Fußnote 29 genannten Parametern, die Untersuchung potentiell relevanter Stofftransportpfade. Für die Analytdiffusion aus dem Boden auf die Haut ist der Stofftransport über folgende Pfade denkbar:

- 1) über luftgefüllte Bodenporen (*Luft*),
- 2) über wassergefüllte Bodenporen (*Wasser*) oder
- 3) über den direkten Kontakt der Boden- mit der Hautoberfläche (*direkter Kontakt*).

Hu und Aitken (2012) konnten mit der von ihnen entwickelten Methode den Stofftransport über alle drei Pfade (Luft, Wasser und direkten Kontakt) untersuchen und bestätigen. Für eine mehr als monopartikuläre Bedeckung³⁰ der Oberfläche mit Boden stellten sie einen überwiegenden Stofftransport über den Luft- und über den Wasserpfad fest. Da in Böden mit Wassergehalten unterhalb der Feldkapazität die meisten Poren mit Luft gefüllt sind und die Analytdiffusionsgeschwindigkeit in der Luft deutlich höher ist als im Wasser (Schwarzenbach et al. 2005), identifizierten Hu & Aitken (2012) Luft als den dominanten Stofftransportpfad für die Diffusion von PAK aus Boden.

²⁷ Der von Hu und Aitken (2012) verwendete Begriff des dermalen Expositionspotentials (*potential dermal exposure*) ist vergleichbar mit dem hier definierten dermal resorptionsverfügbaren Anteil (w_{DRV} , siehe Gleichung 3-22).

²⁸ Nach Hu und Aitken (2012) fungieren die C18-Disks als unendliche Stoffsenke. Hu und Aitken (2012) räumen ein, dass durch die uniforme, hydrophobe Oberfläche der C18-Disk der dermale Analytmassenfluss, im Vergleich zur Haut, tendentiell überschätzt wird.

²⁹ Folgende Versuchsbedingungen wurden variiert und kontrolliert:

- die Umgebungstemperatur (20–40 °C)
- der Wassergehalt des Bodens (2–40 %)
- die Beladung der C18-Disks mit Boden (5–100 mg trockener Boden/cm²)
- die Expositionszeit (bis zu 16 d)

³⁰ siehe Abschnitt 2.2.2

Basierend auf dieser Erkenntnis liefert die Arbeitsgruppe Rotard am Fachgebiet Umweltchemie der TU Berlin einen weiteren Ansatz zur Untersuchung der Mobilität und Verfügbarkeit bodengebundener Substanzen: Sie entwickelten eine dynamische Diffusionszelle, die ausschließlich den Stofftransportweg Luft³¹ simuliert (siehe Abbildung 9). Sie wird im Folgenden als *DyGa-Zelle* (= *Dynamische Gasdiffusionszelle*) bezeichnet.

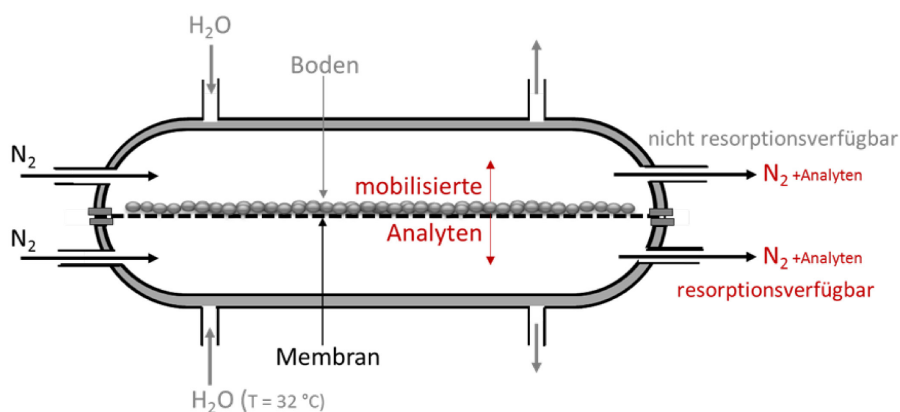


Abbildung 9 Schematischer Aufbau und Funktionsprinzip der DyGa-Zelle (Dynamische Gasdiffusionszelle) zur Bestimmung des dermal resorptionsverfügbaren Analytmassenanteils aus Boden (eigene Darstellung, basierend auf Suschke et al. 2010); Details zum Aufbau der DyGa-Zelle sowie zum gesamten Versuchsaufbau sind in den Abschnitten 3.5 und 3.5.1 zu finden.

Zwischen zwei halbzylindrischen Zellhälften aus doppelwandigem Glas³² ist eine PTFE-Membran positioniert. Auf diese Membran wird der kontaminierte Boden appliziert. Ein Stickstoffstrom dient als Rezeptorfluid und wird durch beide Zellhälften geleitet, um vom Boden desorbierte Analyten aus der oberen und unteren Zellhälfte abzutransportieren. Die aus beiden Zellhälften abtransportierten Analyten werden getrennt voneinander erfasst.

Die Besonderheit der DyGa-Zelle besteht darin, dass, neben der Ermittlung des gesamten mobilisierbaren Anteils (Summe aus oberer und unterer Zellhälfte) die Ermittlung des dermal resorptionsverfügbaren Anteils (untere Zellhälfte) möglich ist. Das wird durch den Einsatz einer für die Analyten hochdurchlässigen PTFE-Membran (an Stelle von Haut oder einem Hautäquivalent) erreicht. Diese Membran stellt quasi keinen Stofftransportwiderstand für aus dem Boden in Richtung „Haut“ diffundierende (= dermal resorptionsverfügbare) Analyten dar, so dass diese ungehindert, dem bestehenden Konzentrationsgradienten folgend, in die untere Zellhälfte diffundieren, wo sie dann detektiert werden.

³¹ Einer Beispielrechnung für mittelflüchtige Substanzen folgend (nach Rotard 2010), liegen die Diffusionskoeffizienten in Luft in einer Größenordnung von $D \approx 0,36\text{ m}^2/\text{h}$, während sie im Wasser Werte von $D \approx 3,6\text{ mm}^2/\text{h}$ annehmen. Damit diffundiert die betrachtete Substanz in einem Zeitraum von 8 h in der Luft eine Wegstrecke von 5 m und im Wasser 15 cm. (In Feststoffen werden Werte von $D \approx 35,4\text{ }\mu\text{m}^2/\text{h}$ erreicht, was einer Wegstrecke von $48\text{ }\mu\text{m}$ in 8 h entspricht.)

³² Zwischen der doppelten Wand wird Wasser zur Temperierung der Diffusionszelle geleitet.

Der Einsatz einer künstlichen Membran hat weitere Vorteile: Dadurch, dass sie stets in beliebiger Quantität von gleichbleibender Qualität verfügbar ist, können reproduzierbare Versuchsbedingungen mit großen Applikationsflächen³³ realisiert werden.

Eine weitere Besonderheit der DyGa-Zelle ist die Möglichkeit, die obere und untere Zellhälfte unabhängig voneinander zu temperieren. Das hat den Vorteil, dass reale Temperaturbedingungen simuliert werden können und so der Einfluss der Umgebungstemperatur sowohl auf die Höhe des mobilisierbaren Anteils (Summe aus oberer und unterer Zellhälfte) als auch auf die Höhe des dermal resorptionsverfügbaren Anteils (untere Zellhälfte) untersucht werden kann.

Erste Ergebnisse zur Untersuchung der Mobilität von BTEX, MKW und PAK mittels der entwickelten Diffusionszelle sind vielversprechend (Suschke et al. 2010), weshalb die Weiterentwicklung und Optimierung dieser Methode Gegenstand dieser Arbeit ist.

2.3.2 Untersuchungsgegenstand der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung eines Verfahrens, das die Bestimmung der Höhe des dermal resorptionsverfügbaren Anteils von bodengebundenen MKW ermöglicht. Es soll die Expositionssituation „Boden auf Haut“ möglichst realitätsnah nachstellen und die Variation der Umgebungstemperatur zulassen.

Basierend auf Vorarbeiten der Arbeitsgruppe Rotard (siehe Abschnitt 2.3.1) soll die dort entwickelte Dynamische Gasdiffusionszelle (DyGa-Zelle) auf ihre Anwendbarkeit für Substanzen aus der Stoffgruppe der MKW geprüft werden. Für die Stoffgruppe der MKW gibt es bisher keine Untersuchungen, welcher Stofftransportpfad bei der Diffusion aus dem Boden auf die Haut bevorzugt wird. Es ist anzunehmen, dass für kleinere, leichter flüchtige Vertreter dieser Stoffgruppe Luft der dominante Stofftransportpfad ist. Die Bedeutung des Wasserpfades wird als gering eingeschätzt, da keine der Substanzen aus der Stoffgruppe der MKW eine gute Wasserlöslichkeit aufweist. Ob und inwiefern der Stofftransport über direkten Kontakt eine Rolle spielt, ist unklar.

In einem ersten Versuchskomplex (*Versuchskomplex I*) wird deshalb der Frage nachgegangen, ob die alleinige Simulation des Stofftransportwegs Luft eine ausreichend genaue Annäherung an reale Stofftransportverhältnisse bei der Betrachtung des Expositionsszenarios „Boden auf Haut“ darstellt bzw. für welche Analyten Einschränkungen vorliegen. Die Untersuchung der Bedeutung der Stofftransportpfade Luft, Wasser und direkter Kontakt erfolgt in Anlehnung an die von Hu und Aitken (2012) entwickelte Methode (siehe

³³ Große Applikationsflächen (hier: 20 cm²) wirken dem Problem der Unterschreitung der Nachweisgrenze entgegen (siehe Abschnitt 2.2.4.2).

Abschnitt 2.3.1.). Angeregt durch die von Ertl (2007) entwickelte Elutionsmethode (siehe Abschnitt 2.3.1) wird zusätzlich untersucht, welchen Einfluss das Vorhandensein eines Schweiß-Oberflächenfilms auf den Stofftransport hat. Details zum Versuchsaufbau der Stofftransportpfadversuche sind Abschnitt 3.4.1 zu entnehmen. Die Ergebnisse werden in Abschnitt 4.1 vorgestellt und diskutiert.

In einem zweiten Versuchskomplex (*Versuchskomplex II*) wird geprüft, inwiefern für die, für eine Anwendung in der DyGa-Zelle für tauglich befundenen, Substanzen der dermal resorptionsverfügbare Analytmassenanteil durch den in der unteren Zellhälfte detektierten Anteil repräsentiert wird. Details zum Versuchsaufbau der Diffusionzellenversuche sind Abschnitt 3.5 zu entnehmen. Die Ergebnisse werden in Abschnitt 4.2 vorgestellt und diskutiert.

In *Versuchskomplex III* soll das in Abschnitt 2.3.1 vorgestellte Verfahren der PAK-Sorption an einer festen, zweidimensionalen C18-Oberfläche (Hu & Aitken 2012) so modifiziert werden, dass:

- das Expositionsszenario „Boden auf Haut“ möglichst realitätsnah simuliert wird,
- es die Bestimmung der dermalen Resorptionsverfügbarkeit von MKW ermöglicht,
- der Einfluss der Umgebungstemperatur (in einem umweltrelevanten Bereich) auf die Höhe des dermal resorptionsverfügbaren Analytmassenanteils untersucht werden kann.

Details zum Versuchsaufbau der 2D-Sorptionsversuche an C18 sind Abschnitt 3.6 zu entnehmen. Die Ergebnisse werden in Abschnitt 4.3 vorgestellt und diskutiert.

Versuchskomplex III hat, neben der Methodenentwicklung, noch einen zweiten Schwerpunkt: In Abschnitt 4.3.4 wird überprüft, inwiefern das entwickelte Verfahren der 2D-Sorption an C18 mit vorhandenen Instrumenten zur Risikoabschätzung der dermalen Absorption³⁴ kompatibel ist und ob diese Verfahrenskombination eine Abschätzung der dermalen Absorption für unterschiedliche Umgebungstemperaturen erlaubt.

³⁴ Als Beispiel wird der „Finite Dose Skin Permeation (FDSP)-Calculator“ Fedorowitz et al. (2011) verwendet (siehe Abschnitte 2.2.5.3 und 3.8).

3 MATERIAL UND METHODEN

Die Gliederung dieses Abschnitts orientiert sich an den drei großen, im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Versuchskomplexen:

- *Versuchskomplex I* umfasst die Versuche zur Untersuchung der präferierten Stofftransportpfade,
- *Versuchskomplex II* beinhaltet eine Auswahl von Versuchen mit der DyGa-Zelle und
- *Versuchskomplex III* umfasst Versuche zur Bestimmung des dermal resorptionsverfügbaren Analytmassenanteils mittels 2D-Sorption an C18-Disks.

Nach einem Überblick über die verwendeten Geräte, Verbrauchsmaterialien (Abschnitt 3.1) und Chemikalien (Abschnitt 3.2) folgt in Abschnitt 3.3 eine kurze Charakterisierung des verwendeten Bodens, inkl. einer Verfahrensbeschreibung zu dessen künstlicher Kontamination und Extraktion.

In den Abschnitten 3.4 bis 3.6 werden die Versuchsaufbauten, -abläufe und -auswertungen für die *Versuchskomplexe I-III* detailliert beschrieben. Sie beinhalten jeweils einen tabellarischen Überblick über die Versuche (inkl. Versuchsparameter) des jeweiligen Versuchskomplexes.

Im daran anschließenden Abschnitt zur Analytik (Abschnitt 3.7) werden die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Mess- und Auswertemethoden vorgestellt.

Abgeschlossen wird dieser Abschnitt mit einer kurzen Anleitung zur Handhabung des Finite Dose Skin Permeation-Calculators (Abschnitt 3.8). Dabei handelt es sich um eine Software, mit deren Hilfe der Prozess der dermalen Absorption modelliert werden kann (theoretische Grundlagen siehe Abschnitt 2.2.5.3).

3.1 Geräte und Verbrauchsmaterialien

Folgende, in Tabelle 4 aufgeführten, versuchsspezifischen Geräte und Verbrauchsmaterialien wurden verwendet.³⁵

Tabelle 4 Versuchsspezifische Geräte und Verbrauchsmaterialien



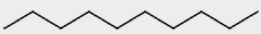


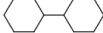
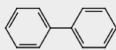
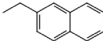
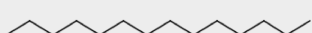

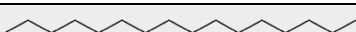
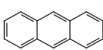
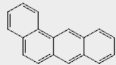
Geräte und Verbrauchsmaterialien	
Versuchs-komplex I Stofftransport-pfade	<ul style="list-style-type: none"> - Merck Millipore PetriSlides™ PD 1504700 aus Polystyrol, Durchmesser: 47 mm - C18 (Oktadekyl) Empore™ Festphasenextraktionsdisks der Firma Supelco/Sigma Aldrich, 47 mm Durchmesser, 0,5 mm Dicke - Glasfaserfilter der Sartorius GmbH, Rundfilter, Durchmesser: 47 mm, Dicke: 0,5 mm - Tetratex ePTFE-Membran der Firma Donaldson, Rollenware, Porendurchmesser: 1,5 µm, Luftdurchlässigkeit: 25–55 L/(dm²min), Dicke: 0,03 mm
Versuchs-komplex II DyGa-Zelle	<ul style="list-style-type: none"> - DyGa-Zelle (Glas-Diffusionszelle, Einzelanfertigung) - Tetratex ePTFE-Membran der Firma Donaldson, Rollenware, Porendurchmesser: 1,5 µm Luftdurchlässigkeit: 25–55 L/(dm²min), Dicke: 0,03 mm - Wasserbad mit Pumpe vom Typ Haake D1 für die Temperierung der Diffusionszelle - Schwebkörperdurchflussmesser (Flowtubes) 10–100 ml/min zur Regulierung des Gaszuflusses - Waschflaschen mit Glasfritten
Versuchs-komplex III 2D-Sorption an C18	<ul style="list-style-type: none"> - Wasserbad (temperierbar) - Styroporplatte mit Alufolie verkleidet und mit ausgestanzten Löchern für die einzusetzenden Alu-Tiegel - Aluminiumtiegel - C18 (Oktadekyl) Empore™ Festphasenextraktionsdisks - Headspace-Vials 20 mm (10 mL) inkl. Crimpdeckel mit teflonbeschichteten Septen - GC-Ofen (32 °C) - Kühlkammer (12 °C) - Warmluftgebläse (handelsüblicher Haartrockner; 32 °C) - weiche Bürste (für die C18-Disk-Extraktion zur Entfernung der Bodenpartikel von den C18-Disks)

³⁵ Ein vollständiger Überblick über alle nicht versuchsspezifischen, standardmäßig verwendeten Laborgeräte und Verbrauchsmaterialien ist dem Anhang A zu entnehmen.

3.2 Chemikalien

Aus dem Spektrum der MKW wurden 13 Analyten unterschiedlicher Flüchtigkeitsbereiche und Molekülgrößen für die Untersuchungen ausgewählt. Sie wurden mit Hilfe einer Stammlösung (siehe Anhang C1) oder über speziell kontaminierten Boden (siehe Anhang B) in die Versuche eingebracht. Für die Herstellung der Stammlösung sowie zur Kontamination des Bodens wurden die in Tabelle 5 aufgelisteten Analyten verwendet.

Tabelle 5 Überblick über verwendete Chemikalien: Analyten, Löse- und Extraktionsmittel

# ^a	Bezeichnung	Kurz-bezeichnung	Stoff-gruppe	Struktur	Reinheit	Hersteller
<i>Analyten</i>						
1	Isopropylbenzol	Ar1a	Aromat		≥ 98%	Fluka
2	2-Ethyltoluol	Ar1b	Aromat		99%	Aldrich
3	n-Decan	nC10	Aliphat		≥ 99%	Sigma Aldrich
4	trans-Decahydro-naphthalin	cycloC10	Aliphat, cyclisch		≥ 99%	Fluka
5	Naphthalin	PAK2	PAK		99%	ABCR
6	Bicyclohexyl	cycloC12	Aliphat, cyclisch		99%	Aldrich
7	Biphenyl	Ar2	Aromat		99,50%	Sigma-Aldrich
8	2-Ethyl-naphthalin	PAK2Et	PAK		≥ 99%	Aldrich
9	n-Tetradecan	nC14	Aliphat		98%	Riedel-de Haen
10	n-Pentadecan	nC15	Aliphat		≥ 99%	Aldrich
11	n-Hexadecan	nC16	Aliphat		≥ 99%	Sigma
12	Anthracen	PAK3	PAK		≥ 99%	Fluka
13	Benzanthracen	PAK4	PAK		≥ 99%	Fluka
<i>Extraktions- und Reinigungsmittel</i>						
	Cyclohexan	-	Aliphat		≥99,5	Roth
	Methanol	-	Alkohol		≥99,5%	Roth
	Aceton	-	Keton		≥99,5%	Roth

^a Retentionsreihenfolge bei Verwendung einer unpolaren GC-Säule (siehe Abschnitt 3.7.1)

3.3 Boden

3.3.1 Charakterisierung

Der verwendete Boden wurde am 21.11.2008 aus der oberflächennahen Schicht (0–10 cm) einer Ackerfläche in der Nähe des Dorfes Ihlow (östliches Brandenburgs) gewonnen. Die Analyse des Bodens in ungetrocknetem Zustand ergab eine Zusammensetzung von 55,5 % Sand, 33,4 % Schluff, 6,8 % Ton, 2,3 % Wasser und 2,1 % organischem Kohlenstoff. Er ist somit als schluffiger Sand zu klassifizieren. Der feldfrische Boden hatte einen pH-Wert von 5,7³⁶ und enthielt keine nachweisbaren Mengen an MKW. Für alle Versuche wurde luftgetrockneter Boden mit einem Restwassergehalt von < 1% verwendet.

3.3.2 Bodenkontamination

Für die Kontamination des Bodens wurden die Analyten, entsprechend des angestrebten Zielgehaltes pro g Boden, abgemessen und in 5 mL Aceton gelöst. Die Lösung wurde mit 50 g des luftgetrockneten Bodens gut vermengt. Für eine möglichst gute Homogenisierung wurde der Boden danach in einer fest verschlossenen Braunglasflasche für mindestens 24 h im Überkopfschüttler geschüttelt. Anschließend wurde der kontaminierte Boden für ca. 12 h lose mit Alufolie bedeckt unter den Abzug gestellt, um eine möglichst vollständige Verflüchtigung des Acetons zu erreichen. Die anschließende Aufbewahrung erfolgte in fest verschlossenen Braunglasflaschen bei ca. 6 °C im Kühlschrank.

3.3.3 Flüssig-Extraktion des Bodens

1 g Boden wurde zügig mit etwas Na₂SO₄ verrieben und in ein Head-Space-Vial zu 5 mL vorgelegtem Cyclohexan gegeben. Das Vial wurde mit einem Crimpdeckel fest verschlossen und anschließend vorsichtig geschüttelt, um eine vollständige Benetzung des Lösemittels mit dem zu extrahierenden Boden zu erreichen. Anschließend wurde der Boden im Vial für 30 min im Ultraschallbad extrahiert. Das Extrakt wurde mit Hilfe einer Einweg-Spritze entnommen und, ohne weitere Aufreinigung, durch einen Teflon-Spritzenfilter in ein GC-Vial zur Messung (siehe Abschnitt 3.7.1) überführt.

Anhand der Messdaten wurden die Peakflächen integrativ ermittelt (siehe Abschnitt 3.7.2). Mit Hilfe der Kalibrierfunktion wurden die Konzentrationen der einzelnen Analyten in den Probenextrakten errechnet (siehe Gleichungen 3-18 bzw. 3-19 in Abschnitt 3.7.3).

Aus der Analytkonzentration und dem jeweiligen Extraktionsvolumen wurde die Analytmasse berechnet:

³⁶ ermittelt in 0,01 mol CaCl₂-Lösung

$$m_A = c_A \cdot V_E \quad (3-1)$$

mit: m_A = Analytmasse [μg]
 c_A = Analytkonzentration im Extrakt [$\mu\text{g/mL}$]
 V_E = Extraktionsvolumen [mL]

Aus der extrahierten Analytmasse lässt sich der Analytgehalt pro g eingesetzter Boden-Trockenmasse berechnen:

$$w_B = \frac{m_A}{m_B} \quad (3-2)$$

mit: w_B = Analytgehalt im Boden [$\mu\text{g/g}$ Boden]
 m_A = Analytmasse [μg]
 m_B = Boden-Trockenmasse [g]

Alle so ermittelten Analytgehalte im Boden sind dem Anhang B2 (Tabelle 17 und Tabelle 18) zu entnehmen.

3.4 Versuchskomplex I: Stofftransportpfade

In diesem Abschnitt wird der Versuchsaufbau, die Durchführung und die Auswertung der Versuche zur Untersuchung der präferierten Stofftransportpfade vorgestellt. Der Abschnitt schließt mit einem Überblick über die Versuche und Versuchsparameter zu dieser Thematik.

3.4.1 Versuchsaufbau

Die in dieser Arbeit entwickelten Versuchsaufbauten ermöglichen einen direkten Vergleich von jeweils zwei Stofftransportpfaden:

1. Luft vs. direkter Kontakt (Versuchsdesign: „Kontaktversuch“ – siehe Abschnitt 3.4.1.1)
2. Luft vs. Wasser (Versuchsdesign: „Wasserversuch“ – siehe Abschnitt 3.4.1.2)
3. Luft vs. Schweiß (Versuchsdesign: „Schweißversuch“ – siehe Abschnitt 3.4.1.3)

Details zu den einzelnen Versuchsdesigns sind in den nachfolgenden Abschnitten 3.4.1.1 bis 3.4.1.3 beschrieben.

3.4.1.1 Kontaktversuch

Dieser Versuchsaufbau ermöglicht es, für die untersuchten Analyten Aussagen zum präferierten Transportpfad beim Vergleich von Luftpfad und direktem Kontakt zu treffen (siehe Abbildung 10).

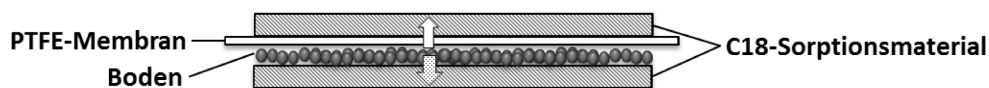


Abbildung 10 „Kontaktversuch“ – Versuchsaufbau (schematisch)

Das Trägermaterial der Analyten (Boden oder Glasfaserfilter) befindet sich zwischen zwei C18-Disks. Zur unteren C18-Disk hat der Boden direkten Kontakt, zur oberen C18-Disk ist dieser durch eine dünne, gut gas- und analytdurchlässige PTFE-Membran unterbunden.³⁷

Der Versuchsaufbau befindet sich in einer fest verschließbaren Petrischale aus Polystyrol, „PetriSlide“ (Millipore® PD1504700). Der Kontakt der Analyten mit der Kunststoffoberfläche der Schale wird durch Aluminiumfolie verhindert. Glasfaserfilter als Füllmaterial stellen einen guten Kontakt zwischen Träger- und Sorptionsmaterial sicher. Drei zusätzliche PTFE-Membranen begünstigen die Dichtigkeit des Systems: Während die anderen Versuchsbestandteile auf den Durchmesser der Petrischalen zugeschnitten sind, haben alle PTFE-Membranen einen größeren Durchmesser und werden beim Verschließen zwischen Deckel und Boden der Petrischale zusammengepresst, so dass sie die Petrischale an dieser Stelle abdichten.

³⁷ Spezifikationen der C18-Disk und der PTFE-Membran: siehe Tabelle 4 in Abschnitt 3.1

3.4.1.2 Wasserversuch

Dieses Versuchsdesign ermöglicht es, für die untersuchten Analyten Aussagen zum präferierten Transportpfad beim Vergleich von Luftpfad und Wasserpfad zu treffen (siehe Abbildung 11).

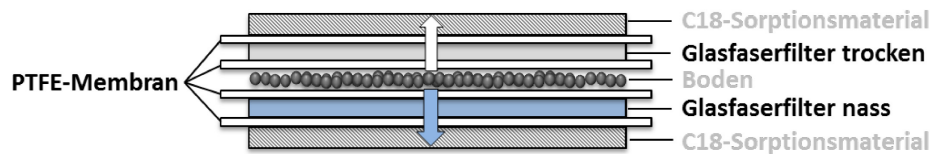


Abbildung 11 „Wasserversuch“ – Versuchsaufbau (schematisch)

Wie beim Kontaktversuch (siehe Abschnitt 3.4.1.1) befindet sich der Boden zwischen zwei C18-Disks, wobei der direkte Kontakt zum Boden in diesem Versuch gänzlich unterbunden ist. Zur Untersuchung des Wasserpfads ist zwischen dem Boden und der unteren C18-Disk ein mit v.e. Wasser³⁸ gesättigter Glasfaserfilter, umschlossen von zwei PTFE-Membranen, positioniert. Zur Untersuchung des Luftpfads und zur Herstellung der Symmetrie des Systems befindet sich zwischen dem Boden und der oberen C18-Disk ein trockener Glasfaserfilter, der ebenfalls zwischen zwei PTFE-Membranen eingebettet ist. Wie beim Kontaktversuch befindet sich der Versuchsaufbau in einer fest verschließbaren Petrischale. Der Kontakt der Analyten mit der Kunststoffoberfläche der Schale wird durch Alu-Folie verhindert und die PTFE-Schichten dienen als Dichtungsmaterial für den Versuchsansatz. Im Gegensatz zum Kontaktversuch ist hier eine hinreichende Anzahl an PTFE-Membranen innerhalb des beschriebenen Versuchsaufbaus vorhanden, so dass keine zusätzlichen PTFE-Schichten zur Abdichtung zum Einsatz kommen.

3.4.1.3 Schweißversuch

Dieser Versuchsaufbau ermöglicht es, für die untersuchten Analyten Aussagen zum präferierten Transportpfad beim Vergleich von Luftpfad und Schweißpfad zu treffen. Der Versuchsaufbau des Schweißversuchs erfolgte analog zum Wasserversuch.³⁹ Einziger Unterschied ist, dass statt des mit Wasser getränkten Glasfaserfilters ein mit einer vergleichbaren Menge Schweiß (ca. 1 g) getränkter Glasfaserfilter verwendet wurde.

Die Probenahme von Schweiß erfolgte an einer 36jährigen, weiblichen Versuchsperson. Der Bereich um die Taille der Versuchsperson wurde mit einem ca. 30 cm breiten Streifen Folie aus Polyethylen umwickelt. Die mit Schweiß zu tränkenden Glasfaserfilter wurden eingewogen, zwischen Abdomen und Folie positioniert, nach ihrer vollständigen Durchfeuchtung entnommen, rückgewogen und direkt in die Versuchsansätze eingesetzt.

³⁸ v.e. Wasser = vollentsalztes Wasser

³⁹ siehe Abschnitt 3.4.1.2, Abbildung 11

3.4.2 Versuchsdurchführung

3.4.2.1 Versuchsansatz

Beim Aufbau der Versuchsansätze erfolgte zunächst eine Auskleidung der Petrischalen mit Aluminiumfolie, um die Sorption der Analyten an der Polystyrol-Oberfläche der Petrischalen zu verhindern. Anschließend wurde die jeweils erforderliche Anzahl an Glasfaserfiltern und C18-Disks auf den benötigten Durchmesser zugeschnitten. Die PTFE-Membranen wurden auf Quadrate von etwa 7 x 7 cm zugeschnitten, so dass ihre Abmessungen den Durchmesser der Petrischalen überstiegen. Diese Abmessungen dienten zum einen der besseren Handhabung der sehr feinen Membran, zum anderen verbesserten sie so die Dichtigkeit der Petrischalen.

Die zu untersuchenden Analyten wurden entweder auf Glasfaserfiltern oder an Boden sorbiert in die Versuchsansätze eingebracht. Bei Verwendung eines Glasfaserfilters als Analytträger wurden 500 µL der Stammlösung der Analyten⁴⁰ in 20 Einzelschritten zu je 25 µL auf das Trägermaterial appliziert. Diese Applikationsweise sollte eine Verflüchtigung des Lösemittels Cyclohexan vor Verschließen der Versuchsansätze sicherstellen, um eine konkurrierende Sorption des Cyclohexans an den C18-Disks zu verhindern.

Bei Verwendung von Boden als Analytträger wurde je Versuchsansatz 1 g Boden direkt in der Petrischale eingewogen. Der eingewogene Boden wurde mit Hilfe eines Spatels gleichmäßig über den Querschnitt des Versuchsansatzes verteilt, so dass mindestens eine monopartikuläre Bedeckung der Oberfläche der C18-Disk sichergestellt war. Die einzelnen Schichten wurden schnellstmöglich in die Versuchsansätze eingebracht und sofort verschlossen. Die Ansätze wurden für eine definierte Expositionszeit⁴¹ bei 32 °C im Trockenschrank inkubiert. Alle Versuche wurden in jeweils drei Parallelen angesetzt.

3.4.2.2 Versuchsauflösung und Extraktion

Im Anschluss an die Inkubation der Versuchsansätze wurden die Versuchsansätze auf Raumtemperatur abgekühlt. Die als Sorptionsmaterial verwendeten C18-Disks wurden einzeln in HS-Vials überführt und zwei Mal mit je 5 mL Cyclohexan für 30 Minuten im Ultraschallbad extrahiert⁴². Die Extrakte wurden in Messvials überführt und ihre Analytkonzentrationen mittels GC-MS bestimmt (siehe Abschnitt 3.7.1).

⁴⁰ Details zur Zusammensetzung und Analytkonzentrationen der Stammlösung sind dem Anhang C1, Tabelle 19 zu entnehmen.

⁴¹ Ein Überblick über die Expositionszeiten der einzelnen Versuche ist in Tabelle 6 (Abschnitt 3.4.4) zusammengestellt.

⁴² Eine Untersuchung der Extraktionseffizienz (siehe Anhang D, Abbildung 40) ergab, dass bereits nach einmaliger Extraktion der C18-Disk mit 5 mL Cyclohexan mind. 98 % der Analyten extrahiert wurden, so dass in nachfolgenden Untersuchungen auf die Durchführung des zweiten Extraktionsschritts verzichtet wurde.

C18-Disks mit direktem Bodenkontakt wurden vor der Extraktion mit Hilfe einer weichen Bürste so weit wie möglich von anhaftenden Bodenpartikeln befreit. Die entsprechenden Extrakte wurden zudem vor Einfüllung in die Messvials durch PTFE-Spritzenfilter filtriert, um den Eintrag von Bodenpartikeln in die GC-Trennsäule zu verhindern.

3.4.3 Versuchsauswertung

Anhand der Messdaten wurden die Peakflächen integrativ ermittelt (siehe Abschnitt 3.7.2). Mit Hilfe der Kalibrierfunktion wurden die Konzentrationen der einzelnen Analyten in den Probenextrakten errechnet (siehe Gleichungen 3-18 bzw. 3-19 in Abschnitt 3.7.3). Die Umrechnung in Analytmassen erfolgte gemäß Gleichung 3-1 (siehe Abschnitt 3.3.3).

Um einen direkten Vergleich der untersuchten Stofftransportpfade zu ermöglichen, wurde die Verteilung der Analytmasse im Versuchsansatz zwischen unterer und oberer C18-Disk wie folgt berechnet:

$$w_{C18,oben} = \frac{m_{C18,oben}}{m_{C18,oben} + m_{C18,unten}} \cdot 100 \% \quad (3-3)$$

$$w_{C18,unten} = \frac{m_{C18,unten}}{m_{C18,oben} + m_{C18,unten}} \cdot 100 \% \quad (3-4)$$

mit: $w_{C18,oben}$ = Analytmassenanteil in der oberen C18-Disk [%]
 $w_{C18,unten}$ = Analytmassenanteil in der unteren C18-Disk [%]
 $m_{C18,oben}$ = Analytmasse in der oberen C18-Disk [µg]
 $m_{C18,unten}$ = Analytmasse in der unteren C18-Disk [µg]

In jedem Versuch wurden drei unabhängige Parallelansätze gemessen. Für die Darstellung der Ergebnisse wurde der arithmetische Mittelwert aus diesen drei Ansätzen gebildet. Als Maß für die Streuung der Messwerte wurde die Standardabweichung s der drei Parallelansätze bestimmt (siehe Gleichung 3-5) und als Fehlerbalken in die Ergebnisdiagramme eingetragen.

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{(n - 1)}} \quad (3-5)$$

mit: s = Standardabweichung
 x = Wert eines Versuchsansatzes
 \bar{x} = arithmetischer Mittelwert der 3 Parallelansätze
 n = Stichprobenumfang ($n = 3$ Parallelansätze)

Bei ausreißerverdächtigen Werten wurde ein Ausreißertest nach Grubbs durchgeführt:

$$PG = \frac{|x^* - \bar{x}|}{s} \quad (3-6)$$

mit: PG = Prüfgröße

x^* = ausreißerverdächtiger Wert

\bar{x} = arithmetischer Mittelwert der 3 Parallelansätze

s = Standardabweichung

Ist die Prüfgröße PG größer als die Vergleichsgröße VG^{43} (95 %iges Signifikanzniveau) handelt es sich um einen Ausreißer. Ausreißer wurden eliminiert und für die weitere Auswertung nicht berücksichtigt. In diesem Fall wurde, anstatt der Standardabweichung, die Spannweite R nach der folgenden Gleichung 3-7 ermittelt und als Fehlerbalken in die Diagramme eingetragen. Sie gibt die Distanz zwischen dem größten (x_{max}) und dem kleinsten (x_{min}) Messwert an.

$$R = x_{max} - x_{min} \quad (3-7)$$

mit: R = Spannweite

x_{max} = größter Wert

x_{min} = kleinster Wert

⁴³ Die Vergleichsgröße VG wurde aus der beiliegenden Grubbs-Tabelle abgelesen (siehe Daten-DVD: *Anhang\4.1_Versuchskomplex I_Stofftransportpfade*).

3.4.4 Versuchsüberblick

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die durchgeführten Stofftransportpfadversuche und die jeweiligen Versuchsparameter.

Tabelle 6 Überblick über Versuche und Versuchsparameter zur Untersuchung der Stofftransportpfade
Für alle Stofftransportpfadversuche wurde ausschließlich die Bodenfraktion < 125 µm verwendet.

Versuchs- bezeich- nung	Versuchsaufbau	Stofftransportpfade		Analytträger- material ^a	Expositions- zeit		Bodenkontamination ^a	
		oben	unten		[h]	[d]	Alter [d]	Applikation [µg/cm ²] ^b
V1	Kontaktversuch	Luft	direkter Kontakt	Glasfaserfilter	118,0	4,9	-	380,0
V3	Kontaktversuch	Luft	direkter Kontakt	Boden A	113,5	4,7	4	72,2
V5	Kontaktversuch	Luft	direkter Kontakt	Boden B	72,0	3,0	12	57,7
V7	Kontaktversuch	Luft	direkter Kontakt	Boden C	72,0	3,0	12	57,7
V2	Wasserversuch	Luft	Wasser	Glasfaserfilter	69,0	2,9	-	380,0
V4	Wasserversuch	Luft	Wasser	Boden A	113,5	4,7	4	72,2
V6	Wasserversuch	Luft	Wasser	Boden B	96,0	4,0	14	57,7
V8	Wasserversuch	Luft	Wasser	Boden C	96,0	4,0	14	57,7
V9	Schweißversuch	Luft	Schweiß	Boden ABC ₁	92,0	3,8	35	62,4
Z1	Kontaktversuch	Luft	direkter Kontakt	Boden ABC ₂	1,0	0,04	62	62,5
Z2	Kontaktversuch	Luft	direkter Kontakt	Boden ABC ₂	6,0	0,25	62	62,5
Z3	Kontaktversuch	Luft	direkter Kontakt	Boden ABC ₂	12,0	0,5	62	62,5
Z4	Kontaktversuch	Luft	direkter Kontakt	Boden ABC ₂	24,0	1,0	62	62,5
Z5	Kontaktversuch	Luft	direkter Kontakt	Boden ABC ₂	215,5	9,0	62	62,5

^a Die Gehalte der einzelnen Analyten in den verschiedenen Böden (A, B, C, ABC₁ und ABC₂) können Tabelle 16 (Anhang B1) entnommen werden.

^b Summe der Masse aller Analyten pro cm² C18-Disk

3.5 Versuchskomplex II: DyGa-Zelle

Bei der DyGa-Zelle handelt es sich um eine speziell angefertigte Durchfluss-Diffusionszelle aus doppelwandigem Glas. Sie besteht aus zwei halbzyklindrischen Zellhälften, mit Ein- und Ausgängen für das gasförmige Rezeptorfluid (N_2). In den äußeren Mantel sind Anschlüsse für den Wasserkreislauf integriert, über den die Temperierung der Zelle erfolgt. Der Zellinnenraum weist eine Länge von 10 cm und eine Breite von 2 cm auf. Der Radius beträgt 1 cm, so dass sich ein Zellinnenraumvolumen von ca. 19 mL pro Zellhälfte ergibt.

Der für den Betrieb der DyGa-Zelle entwickelte Versuchsaufbau ist im folgenden Abschnitt 3.5.1 beschrieben.

3.5.1 Versuchsaufbau

Der prinzipielle Aufbau der DyGa-Zellenversuche ist schematisch in Abbildung 12 dargestellt.⁴⁴

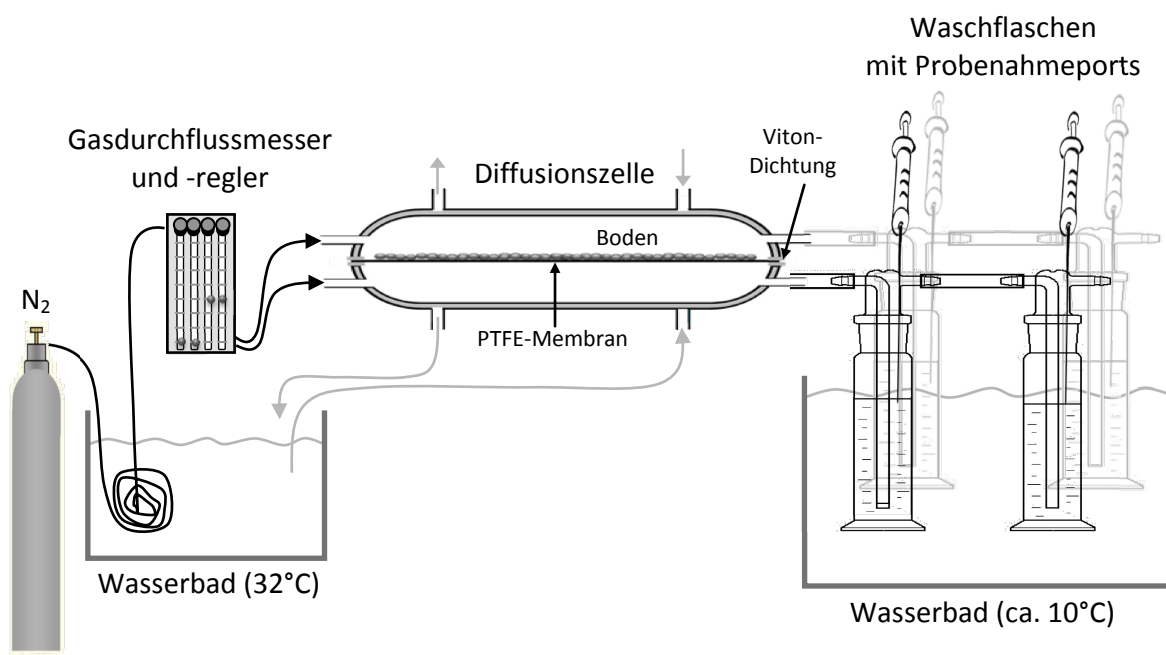


Abbildung 12 Schematischer Versuchsaufbau der DyGa-Zellenversuche

Die beiden passgenauen Zellhälften aus Glas wurden mittels einer speziellen Halterung mit feststellbaren Schrauben und einer dazwischen liegenden doppellagigen Dichtung aus Viton (ISS - Industrie Service Speyer) möglichst dicht miteinander verbunden. Zwischen den beiden Dichtungen befand sich eine PTFE-Membran (Spezifikationen siehe Tabelle 4 in Ab-

⁴⁴ Dieser Aufbau ist das Ergebnis von verschiedenen Vorversuchen, die zum Ziel hatten, die Handhabbarkeit und die eingesetzten Materialien zu optimieren, sowie Analytverluste zu minimieren.

schnitt 3.1) mit einer aktiven Fläche von 20 cm². Auf diese Fläche wurde der kontaminierte Boden appliziert. Ein auf 32 °C temperierter N₂-Strom diente als Rezeptorfluid und wurde durch beide Zellhälften geleitet, um vom Boden desorbierte Analyten aus der oberen und unteren Zellhälfte abzutransportieren. Der mit Analyten angereicherte N₂-Strom wurde nach dem Verlassen der Zelle durch jeweils zwei in Reihe geschaltete Waschflaschen geleitet, die mit jeweils 30 mL Cyclohexan gefüllt waren, das als Absorptionsmittel für die Analyten diente. Die Verbindungen zwischen der DyGa-Zelle und den Waschflaschen wurden mittels Doppelgewinderöhrchen aus Glas realisiert, deren gelochte Schraubdeckel mit Silikon/PTFE-Lochdichtungen versehen wurden, welche auf die Zell- bzw. Waschflaschen-Ein- und -Ausgänge gesteckt wurden. Die Waschflaschen wurden mit Hilfe eines Wasserbades auf ca. 10 °C gekühlt, um Analyt- und Cyclohexan-Verluste durch Verflüchtigung zu minimieren. An den Waschflaschen wurden Probenahmeports installiert, die eine Probenentnahme während des laufenden Versuchs ermöglichten. Dabei handelte es sich um fest installierte, mit einem Teflonhahn abschließbare Kanülen, auf die Spritzen zur Entnahme der Probenmenge gesteckt wurden. So konnten zu beliebigen Zeitpunkten Proben entnommen und auf ihren Analytgehalt hin untersucht werden.

Der hier vorgestellte, prinzipielle Versuchsaufbau unterliegt, je nach Fragestellung, diversen Modifikationen, die in den folgenden Abschnitten zur Kinetik des Stofftransports (3.5.2) und zur Charakterisierung der Strömungsverhältnisse in der DyGa-Zelle (3.5.3) detailliert beschrieben werden.

3.5.2 Kinetik des Stofftransports

Die Kinetik des Stoffübergangs wurde am Beispiel des Analyten Ar1b untersucht. Es wurden folgende, in der DyGa-Zelle stattfindende, Teilschritte betrachtet:

- 1) Desorption der Analyten aus dem Boden
- 2) Durchgang der Analyten durch die PTFE-Membran
- 3) Analytverflüchtigung von der Oberfläche (Boden, Membran)
- 4) konvektiver Abtransport aus der Zelle

Die maximale Zeit, die für den konvektiven Abtransport (4) des Analyten aus der Zelle benötigt wird, entspricht der Zeit, in der das gesamte Zellvolumen einmal ausgetauscht wird. Sie kann aus dem Zellinnenraumvolumen und der Höhe des eingestellten N_2 -Volumenstroms ermittelt werden (siehe Gleichung 3-8) und war für jeden Versuch gleich groß.

$$t_{Abtransport} = \frac{V_{DyGa}}{\dot{V}_{N_2}} \quad (3-8)$$

mit: $t_{Abtransport}$ = max. Zeit, die für den konvektiven Abtransport benötigt wird [min]⁴⁵
 V_{DyGa} = Volumen des Zellinnenraums einer Halbzelle [mL]⁴⁶
 \dot{V}_{N_2} = eingestellter N_2 -Volumenstrom [mL/min]⁴⁷

Welche Versuche zur Untersuchung der Kinetik der Teilschritte 1–3 durchgeführt wurden, wird im folgenden Abschnitt beschrieben.

3.5.2.1 Versuchsdurchführung

Um die Kinetik der Teilschritte 1–3 (siehe Abschnitt 3.5.2) zu untersuchen (bzw. Kombinationen davon), wurde der in Abschnitt 3.5.1 vorgestellte Versuchsaufbau folgendermaßen modifiziert:

- In allen Versuchen wurde ausschließlich die obere Zellhälfte betrieben (= Halbzellenversuch). Dazu wurden die beiden Zellhälften mit Alufolie voneinander getrennt und der Gasein- und -auslass der unteren Hälfte verschlossen. Der N_2 -Strom durchfloss nur die obere Zellhälfte.
- In *Versuch K1* wurden die ersten beiden Teilschritte untersucht: Die Desorption vom Boden (1) und der Membrandurchgang (2). Dazu wurde auf die Alufolie künstlich kon-

⁴⁵ $t_{Abtransport} = 0,21$ min (gemäß Gleichung 3-8); gültig für alle Versuche zur Kinetik des Stoffübergangs in der DyGa-Zelle)

⁴⁶ $V_{DyGa} = 18,5$ mL (berechnet aus der Länge der DyGa-Zelle ($L = 12$ cm) und dem Radius ($r = 1$ cm) der Halbzelle für einen halbzylindrischen Körper, gemäß $V_{DyGa} = \pi r^2 L / 2$)

⁴⁷ $\dot{V}_{N_2} = 90$ mL/min (gültig für alle Versuche zur Kinetik des Stoffübergangs in der DyGa-Zelle)

taminierter Boden⁴⁸ platziert und mit der PTFE Membran, die zwischen den beiden Viton-Dichtungen fixiert wurde, bedeckt.

- In *Versuch K2* wurden die Analytverflüchtigung und der Membrandurchgang (Teilschritte 2 und 3) untersucht. Dazu wurde statt des Bodens (wie in Versuch K1 beschrieben) ein Glasfaserfilter unter der Membran platziert, auf dem eine definierte Masse Analyt appliziert wurde.
- In *Versuch K3* wurde die Kinetik der Analytverflüchtigung untersucht. Der Aufbau ähnelte dem in Versuch K2 beschriebenen. Lediglich die Membran entfiel.

Eine Übersicht zu den Versuchsmodifikationen der Versuche K1–3 sowie alle relevanten Versuchsparameter sind in Tabelle 7 zusammengestellt.

Tabelle 7 Kinetik des Stofftransports in der DyGa-Zelle – Überblick über Versuche und Versuchsparameter

	K1 Bodendesorption	K2 Membrandurchgang	K3 Verflüchtigung
Untersuchte Stoffübergangsschritte	Bodendesorption + Membrandurchgang	Verflüchtigung + Membrandurchgang	Verflüchtigung
Analyt	2-Ethyltoluol (Ar1b)		
Analytträger	Boden ^a	Glasfaserfilter	
Membran über Analytträger	PTFE		keine
Analytgehalt bzw. -konzentration	980 mg/g TS	5,20 mg/mL	
applizierte Analytmasse	11,76 mg ^b (adsorbiert an 12 g Boden)	2,60 mg (gelöst in 0,5 mL Cyclohexan)	
Dichtigkeitsstandard	Ar1a ^c	Ar1b	
Probenahmezeiten [min]	0; 5; 10; 15; 20; 25; 30; 40; 50; 60; 70; 80; 90	0; 5; 10; 15; 20; 30; 40; 50; 60; 70; 80; 90	0; 5; 10; 15; 20; 25; 30; 40; 50; 60; 70; 80; 90
N₂-Volumenstrom	90 mL/min (entspricht 1 cm/s)		
Temperatur	32 °C		
Probenahmenvolumen	2,5 mL		
Waschflaschenfüllung	je 30 mL Cyclohexan		

^a < 2 mm; Kontaminationsalter = 2 d

^b Diese Angabe beruht auf dem rechnerischen Ausgangsanalytgehalt im künstlich kontaminierten Boden. Durch Verflüchtigungsverluste während der Prozedur der künstlichen Kontamination (siehe Abschnitt 3.3.2) sowie durch Verluste durch Verflüchtigung und Sequestrierung während der Bodenalterung ist mit einer deutlich geringeren applizierten Analytmasse zu rechnen.

^c m = 0,80 mg (gelöst in 0,4 mL Cyclohexan, appliziert auf einen unter der Membran befindlichen Glasfaserfilter)

⁴⁸ Die verwendete Bodenmasse sowie Art und Höhe der Kontamination sind Tabelle 7 zu entnehmen. Das Verfahren der künstlichen Kontamination ist in Kap. 3.3.2 beschrieben.

3.5.2.2 Versuchsauswertung

Anhand der Messdaten wurden die Peakflächen integrativ ermittelt (siehe Abschnitt 3.7.2). Mit Hilfe der Kalibrierfunktion wurden die Konzentrationen der einzelnen Analyten in den Probenextrakten errechnet (siehe Gleichungen 3-18 bzw. 3-19 in Abschnitt 3.7.3).

Die ermittelten Konzentrationen können mit Hilfe des Volumens in den Waschflaschen in Massen umgerechnet werden. Die über den gesamten Versuchszeitraum kumulierte Analytmasse wurde gemäß Gleichung 3-9 berechnet. Da mehrere Probenahmen während eines Versuchs erfolgten, musste die jeweils zuvor entnommene Analytmasse zu der zum Messzeitpunkt in den Waschflaschen (WF1 und WF2) ermittelten Analytmasse dazu addiert werden.

$$m_{kum}(t) = \left[m_{WF1}(t_n) + \sum_{t=0}^{t=(n-1)} m_{WF1}(t) \right] + \left[m_{WF2}(t_n) + \sum_{t=0}^{t=(n-1)} m_{WF2}(t) \right] \quad (3-9)$$

mit: $m_{kum}(t)$ = kumulierte Analytmasse zum Zeitpunkt t [μg]
 $m_{WF1}(t_n)$ = Analytmasse in Waschflasche 1; entnommen zum Zeitpunkt $t = n$ [μg]
 $m_{WF2}(t_n)$ = Analytmasse in Waschflasche 2; entnommen zum Zeitpunkt $t = n$ [μg]

Um Analytverluste durch Undichtigkeiten der Diffusionszelle rechnerisch auszugleichen, wurden Korrekturfaktoren auf Basis der maximal wiedergefundenen Analytmassen ermittelt (Gleichung 3-10). Dabei wird davon ausgegangen, dass die zu Versuchsbeginn in die DyGa-Zelle eingebrachte Analytmasse m_0 im Versuchsverlauf vollständig aus dem Zellinnenraum ausgetragen wird.

$$f = \frac{m_{\text{Verlust}}}{m_{\text{max}}} = \frac{m_0 - m_{\text{max}}}{m_{\text{max}}} \quad (3-10)$$

mit: f = Korrekturfaktor
 m_{Verlust} = durch Undichtigkeiten entstandene Differenz zur Analytausgangsmasse [μg]
 m_0 = Analytausgangsmasse (entspricht der ursprünglich aufgegebenen Analytmasse) [μg]
 m_{max} = maximale in den Waschflaschen wiedergefundene Analytmasse [μg]

Mit Hilfe des Korrekturfaktors lässt sich nun eine korrigierte kumulierte Masse $m_{\text{kor}}(t)$ für jeden Zeitpunkt berechnen:

$$m_{\text{kor}}(t) = m_{\text{kum}}(t) \cdot (1 + f) \quad (3-11)$$

mit: $m_{\text{kor}}(t)$ = korrigierte kumulierte Analytmasse [μg]
 $m_{\text{kum}}(t)$ = kumulierte Analytmasse zum Zeitpunkt t [μg]
 f = Korrekturfaktor

Aus den korrigierten kumulierten Massen wurden Wiederfindungsraten (WFR) berechnet, um zu ermitteln, wie viel Prozent der ursprünglich aufgegebenen Analytmasse aus der Zelle heraus und in die Waschflaschen transportiert wurden.

$$WFR(t) = \frac{m_{kor}(t)}{m_0} \cdot 100 \% \quad (3-12)$$

mit: $WFR(t)$ = Wiederfindungsrate zum Zeitpunkt t [%]
 $m_{kor}(t)$ = korrigierte kumulierte Analytmasse [μg]
 m_0 = Analytausgangsmasse (entspricht der ursprünglich aufgegebenen Analytmasse) [μg]

Damit die Ergebnisse der Versuche mit und ohne Boden direkt miteinander verglichen werden können, wurden die ermittelten WFR normiert, indem die maximale WFR als Bezugsgröße (100 %) verwendet wurde:

$$WFR_{norm}(t) = \frac{WFR(t)}{WFR_{max}} \cdot 100 \% \quad (3-13)$$

mit: $WFR_{norm}(t)$ = normierte Wiederfindungsrate zum Zeitpunkt t [%]
 $WFR(t)$ = Wiederfindungsrate zum Zeitpunkt t [%]
 WFR_{max} = maximale Wiederfindungsrate [%]

Für die Bestimmung der Stofftransportgeschwindigkeit der einzelnen Teilschritte wurde zunächst die Reaktionsordnung ermittelt, nach der diese Versuche verlaufen. Analog zur Kinetik chemischer Reaktionen wurden die Ergebnisse für nullte, erste und zweite Ordnung überprüft. Dabei wurden nur die Zeiträume betrachtet, in denen eine relevante Konzentrationsänderung⁴⁹ stattfand, da nur diese für die Geschwindigkeitsbestimmung von Bedeutung sind. Zur Ermittlung der Reaktionsordnung wurden folgende Größen über die Zeit t aufgetragen und die Ausgleichsgerade ermittelt:

- 0. Ordnung: WFR_{norm}
- 1. Ordnung: $\ln(WFR_{norm})$
- 2. Ordnung: $1/(WFR_{norm})$

Die Reaktionsordnung mit der Geradengleichung mit der besten Anpassung wurde für die Auswertung der Ergebnisse herangezogen. Die Reaktionsgeschwindigkeit wurde aus der Steigung der Geraden ermittelt.

⁴⁹ Direkt proportional zur Konzentration ändert sich auch die in Gleichung 3-13 eingeführte normierte Wiederfindungsrate WFR_{norm} , die hier, an Stelle der Konzentration, als Berechnungsgrundlage zur Bestimmung der Reaktionsordnung und -geschwindigkeit verwendet wird.

3.5.3 Strömungscharakterisierung

Ziel des Versuchs zur Strömungscharakterisierung war, Erkenntnisse über die Analytverteilung zwischen oberer und unterer Zellhälfte auf Grund turbulenter Strömungen zu gewinnen. Dazu wurde ein „Verteilungsversuch“ entwickelt, der im Folgenden vorgestellt wird.

3.5.3.1 Versuchsdurchführung

Es wurden drei Standardsubstanzen (Ar1a, Ar1b und nC10) an unterschiedlichen Stellen in der DyGa-Zelle platziert (siehe Abbildung 13) und ihre Verteilung zwischen unterer und oberer Zellhälfte in Abhängigkeit von der Höhe des eingestellten N_2 -Volumenstroms, untersucht.

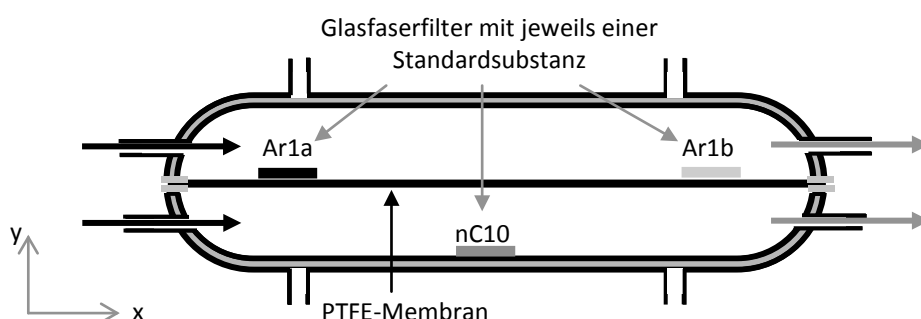


Abbildung 13 Verteilungsversuch – Platzierung der Analyten in der Zelle

Dazu wurden die Analyten auf ein zurechtgeschnittenes, -21 °C kaltes Stück Glasfaserfilterpapier pipettiert und sofort wieder bei -21 °C eingefroren⁵⁰. Zu Versuchsbeginn wurden die gefrorenen Filterpapiere mit den Analyten, wie in Abbildung 13 gezeigt und in Tabelle 8 präzisiert, im Zellinnenraum platziert, wobei der direkte Kontakt von Ar1a und Ar1b mit der Membran durch Alufolie verhindert wird. Nach der Analytplatzierung wurde die Zelle schnellstmöglich zusammengebaut und der N_2 -Strom gestartet. Die Probenahme erfolgte jeweils nach Versuchsende (90 min). Die Proben wurden aus den Waschflaschen in GC-Vials überführt und gemessen (siehe Abschnitt 3.7.1). Einen Überblick über die applizierten Analytmassen, deren genaue Position in der Zelle und die untersuchten Volumenströme gibt Tabelle 8.

⁵⁰ Damit wurden Verluste durch eine vorzeitige Analytdiffusion vor dem Zusammenbau der DyGa-Zelle und dem Start des Versuchs reduziert und eine Verfälschung der Analytverteilung minimiert. Verluste durch Analytsublimation können jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 8 Verteilungsversuch – Überblick über die Versuchsbedingungen

	Ar1a	nC10	Ar1b
Position in der Zelle^a	x = 2 cm	x = 5 cm	x = 8 cm
appliziertes Analytvolumen	2 µL	2 µL	2 µL
applizierte Analytmassen	1720 µg	1460 µg	1774 µg
untersuchte Volumenströme^b	20; 90; 140 und 180 mL/min		
N₂-Strömungsgeschwindigkeiten^c	0,2; 1; 1,5 und 2 cm/s		

^a siehe Abbildung 13^b Pro Volumenstrom wurden jeweils drei Parallelversuche durchgeführt.^c Berechnet aus dem Volumenstrom pro Querschnittsfläche einer Halbzelle ($A = \pi R^2/2 = 1,57 \text{ cm}^2$)

3.5.3.2 Versuchsauswertung

Anhand der Messdaten wurden die Peakflächen integrativ ermittelt (siehe Abschnitt 3.7.2). Mit Hilfe der Kalibrierfunktion wurden die Konzentrationen der einzelnen Analyten in den Probenextrakten errechnet (siehe Gleichungen 3-18 bzw. 3-19 in Abschnitt 3.7.3). Die Umrechnung in Analytmassen erfolgte gemäß Gleichung 3-1 (siehe Abschnitt 3.3.3).

Für die Ergebnisdarstellung wurde der relative Stoffmassenanteil auf der Applikationsseite⁵¹ ermittelt, indem die auf der Applikationsseite detektierte Analytmasse auf die Gesamtanalytmasse bezogen wurde:

$${}^{appl}w(t) = \frac{{}^{appl}m_A}{{}^{oben}m_A + {}^{unten}m_A} \cdot 100 \% \quad (3-14)$$

mit: ${}^{appl}w$ = Analytmassenanteil auf der Applikationsseite [%]
 ${}^{appl}m_A$ = Analytmasse auf der Applikationsseite [µg]
 ${}^{oben}m_A$ = Analytmasse in der oberen Zellhälfte [µg]
 ${}^{unten}m_A$ = Analytmasse in der unteren Zellhälfte [µg]

Die Ergebnisdarstellung erfolgt analog zum in Abschnitt 3.4.3 beschriebenen Vorgehen: Aus den drei Parallelansätzen wurde jeweils der arithmetische Mittelwerte gebildet. Die Standardabweichung wurde, gemäß Gleichung 3-5, als Maß für die Streuung der Messwerte verwendet und in Form von Fehlerbalken graphisch dargestellt.

⁵¹ Als Applikationsseite wird die Zellhälfte bezeichnet, in der der jeweilige Analyt aufgegeben wurde. Demzufolge ist für Ar1a und Ar1b die obere Zellhälfte die Applikationsseite, für nC10 die untere.

3.6 Versuchskomplex III: 2D-Sorption an C18

In diesem Abschnitt wird der Versuchsaufbau, die Durchführung und die Auswertung der Versuche zur 2D-Sorption an C18-Disks vorgestellt. Der Abschnitt schließt mit einem Überblick über die Versuche und Versuchsparameter zu dieser Thematik.

3.6.1 Versuchsaufbau und -durchführung

Die Versuche zur 2D-Sorption an C18-Disks fanden in zwei grundsätzlich verschiedenen Systemen statt:

1. Im *offenen System* wurden die Versuchsansätze nicht verschlossen. Der schnelle Analytabtransport über den Luftpfad war durch einen Abzug sichergestellt. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Analytkonzentration in der Luft zu jedem Zeitpunkt nahe Null war.
2. Im *geschlossenen System* wurden die Versuchsansätze dicht verschlossen und es stellte sich, nach einer gewissen Zeit, ein Verteilungsgleichgewicht zwischen allen Versuchskompartimenten ein.

Details zum Versuchsaufbau und zur -durchführung sind in den nachfolgenden Abschnitten 3.6.1.1 und 3.6.1.2 beschrieben.

Für alle Versuche wurde ein auf $< 125 \mu\text{m}$ ⁵² gesiebter Boden eingesetzt, der künstlich mit einem Analytmix, bestehend aus Ar1a, nC10, PAK2, Ar2, 2EtPAK und nC15, kontaminiert wurde.⁵³

⁵² Korngrößenfraktion, die, nach Choate et al. (2006) besonders gut auf den Haut haftet (siehe Tabelle 2 in Abschnitt 2.2.2).

⁵³ Das Verfahren der künstlichen Kontamination ist im Abschnitt 3.3.2 beschrieben. Details zur Höhe der Kontamination sind im Anhang B2 (Tabelle 17 und Tabelle 18) zu finden.

3.6.1.1 Offenes System

In Abbildung 14 ist der Versuchsaufbau für die Ansätze im offenen System gezeigt.

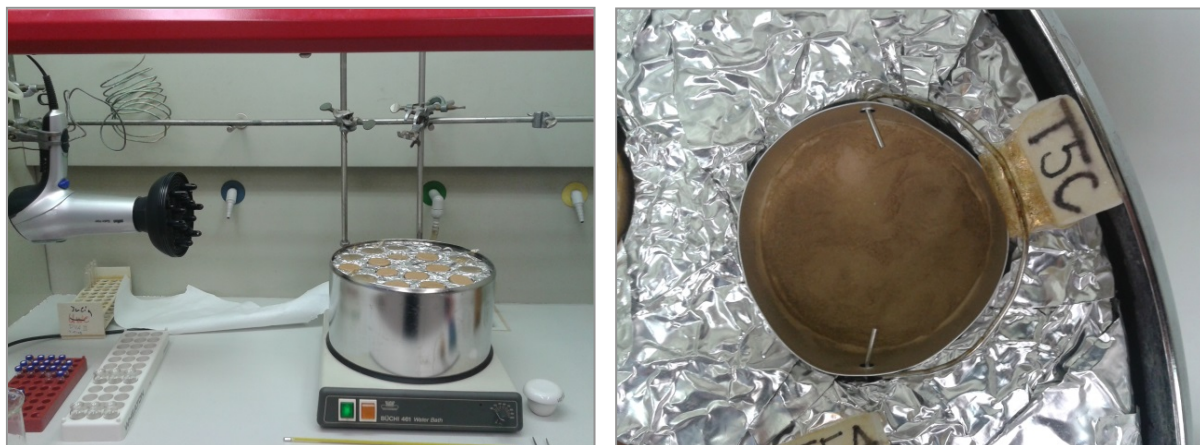


Abbildung 14 Aufbau der 2D-Sorptionsversuche an C18-Disks im offenen System

Links: gesamter Versuchsaufbau; **Rechts:** ein Versuchsansatz

Auf die Wasseroberfläche eines Wasserbads wurde eine mit Alufolie umwickelte Styroporplatte gesetzt. In diese Platte wurden Löcher für die Versuchsansätze gestanzt. Nicht benutzte Löcher wurden mit den ausgestanzten Teilen wieder verschlossen, um einen Wärmeaustausch zwischen Wasserbad und Umgebungsluft zu verhindern.

Ein Versuchsansatz bestand aus einem Aluminium-Tiegel, auf dessen Boden eine zugeschnittene C18-Disk gelegt und auf deren Oberfläche eine dünne Bodenschicht⁵⁴ gleichmäßig aufgetragen wurde. Von unten wurde durch das Wasserbad eine konstante Temperatur von 32 °C (Hautoberflächentemperatur) aufrechterhalten. Nach oben hin war das System offen und der Umgebungsluft und -temperatur ausgesetzt. Die Ansätze wurden, je nach Versuch, unterschiedlich lange (siehe Tabelle 9 in Abschnitt 3.6.3) einer Umgebungstemperatur von 32 °C⁵⁵, 24 °C⁵⁶ oder 12 °C⁵⁷ ausgesetzt. Es wurden jeweils drei Parallelen für jeden Expositionszeitraum und für jede Temperatur angesetzt.

Nach Versuchsende wurden die C18-Disks den Versuchsansätzen entnommen, mittels einer weichen Bürste von Bodenpartikeln befreit und in ein Head-Space-Vial zu 5 mL vorgelegtem Cyclohexan gegeben. Das Vial wurde mit einem Crimpdeckel fest verschlossen und die Disk für 30 min im Ultraschallbad extrahiert. Die Extrakte wurden bei der Überführung in die GC-Messvials durch PTFE-Spritzenfilter filtriert und anschließend gemessen (siehe Abschnitt 3.7.1).

⁵⁴ Genaue Werte der Beladungen der C18-Disks mit Boden sind Tabelle 9 in Abschnitt 3.6.3 zu finden.

⁵⁵ erzeugt durch ein Warmluftgebläse (handelsüblicher Haartrockner)

⁵⁶ Raumtemperatur

⁵⁷ erzeugt durch ein offenes Fester

3.6.1.2 Geschlossenes System

In Abbildung 15 ist der Versuchsaufbau für die Ansätze im geschlossenen System dargestellt.

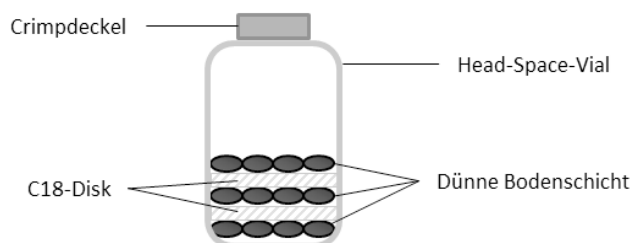


Abbildung 15 Schematischer Aufbau der 2D-Sorptionsversuche an C18-Disks im geschlossenen System

Eine dünne Bodenschicht wurde gleichmäßig auf dem Boden des Head-Space-Vials verteilt. Auf den Boden wurde eine zugeschnittene C18-Disk gelegt und wiederum mit einer dünnen Bodenschicht gleichmäßig beladen. Nochmals wurde eine C18-Disk aufgelegt und mit Boden beschichtet.⁵⁸ Das Vial wurde sofort dicht verschlossen. Die Ansätze wurden, je nach Versuch, einer Umgebungstemperatur von 32 °C⁵⁹, 24 °C⁶⁰ oder 12 °C⁶¹ ausgesetzt und nach unterschiedlichen Versuchszeitpunkten beendet (siehe Tabelle 9 in Abschnitt 3.6.3). Es wurden jeweils drei Parallelen für jeden Expositionszeitraum und für jede Temperatur angesetzt.

Nach Versuchsende wurden die C18-Disks den Versuchsansätzen entnommen, mittels einer weichen Bürste von Bodenpartikeln befreit und in ein Head-Space-Vial zu 5 mL vorgelegtem Cyclohexan gegeben. Das Vial wurde mit einem Crimpdeckel fest verschlossen und die Disk für 30 min im Ultraschallbad extrahiert. Die Extrakte wurden bei der Überführung in die GC-Messvials durch PTFE-Spritzenfilter filtriert und anschließend gemessen (siehe Abschnitt 3.7.1).

⁵⁸ Genaue Werte der Beladungen der C18-Disks mit Boden sind Tabelle 9 in Abschnitt 3.6.3 zu finden.

⁵⁹ erzeugt durch einen GC-Ofen

⁶⁰ Raumtemperatur

⁶¹ erzeugt durch eine Kühlkammer

3.6.2 Versuchsauswertung

Anhand der ermittelten Peakflächen (siehe Abschnitt 3.7.2) wurden mit Hilfe der Kalibrierfunktion die Konzentrationen der einzelnen Analyten in der Probenlösung ermittelt (siehe Gleichungen 3-18 bzw. 3-19 in Abschnitt 3.7.3). Die Umrechnung in Analytmassen erfolgte gemäß Gleichung 3-1 (siehe Abschnitt 3.3.3).

Aus der extrahierten Analytmasse kann auf die Analyt-Flächenbeladung der C18-Disks (entspricht der adsorbierten Analytmasse pro Applikationsfläche) geschlossen werden:

$${}^{ads}q_{C18} = \frac{{}^{ads}m_{C18}}{A_{C18}} \quad (3-15)$$

mit: ${}^{ads}q_{C18}$ = Analyt-Flächenbeladung der C18-Disk [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]
 ${}^{ads}m_{C18}$ = an die C18-Disk adsorbierten Analytmasse (entspricht der extrahierten Analytmasse) [μg]
 A_{C18} = Applikationsfläche der C18-Disk [cm^2]

Um eine direkte Vergleichbarkeit verschiedener Versuche untereinander zu ermöglichen, kann es hilfreich sein, die an der C18-Disk adsorbierte Analyt-Flächenbeladung auf die zu Versuchsbeginn applizierte, bodengebundene Analyt-Flächenbeladung zu beziehen:

$$w_{C18} = \frac{{}^{ads}q_{C18}}{{}^{appl}q_A} \cdot 100 \% \quad (3-16)$$

mit: w_{C18} = an der C18-Disk adsorbierter Analytmassenanteil [%]
 ${}^{ads}q_{C18}$ = an der C18-Disk adsorbierte Analyt-Flächenbeladung [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]
 ${}^{appl}q_A$ = auf die C18-Disk applizierte, bodengebundene Analyt-Flächenbeladung [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$];
 siehe Gleichung 3-17

Dabei wird die auf die C18-Disk applizierte, bodengebundene Analyt-Flächenbeladung ${}^{appl}q_A$ aus der zu Versuchsbeginn applizierten Bodentrockenmasse ${}^{appl}m_B$ und dem Analytgehalt im Boden w_B berechnet:

$${}^{appl}q_A = \frac{{}^{appl}m_B}{A} \cdot w_B \quad (3-17)$$







mit: ${}^{appl}q_A$ = auf die C18-Disk applizierte, bodengebundene Analyt-Flächenbeladung [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]
 ${}^{appl}m_B$ = auf die C18-Disk applizierte Boden-Trockenmasse [g]
 A = Applikationsfläche [cm^2]
 w_B = Analytgehalt im Boden [$\mu\text{g}/\text{g}$ Boden]; siehe Gleichung 3-2 im Abschnitt 3.3.3

Die Ergebnisdarstellung erfolgt analog zum im Abschnitt 3.4.3 beschriebenen Vorgehen: Aus den drei Parallelansätzen wurde jeweils der arithmetische Mittelwerte gebildet. Die Standardabweichung wurde, gemäß Gleichung 3-5, als Maß für die Streuung der Messwerte verwendet und in Form von Fehlerbalken graphisch dargestellt.

3.6.3 Versuchsüberblick

In Tabelle 9 sind die Versuche, inkl. der jeweils herrschenden Versuchsbedingungen, zusammengefasst. Das Kontaminationsalter der jeweils verwendeten Böden sowie die Höhe der Bodenkontamination (ermittelt gemäß Gleichung 3-2 in Abschnitt 3.3.3) sind dem Anhang B2 (Tabelle 17 und Tabelle 18) zu entnehmen.

Tabelle 9 2D-Sorption an C18-Disks: Übersicht über Versuche und Versuchsbedingungen

	Offenes System			Geschlossenes System		
Umgebungs-temperatur	12 °C	24 °C	32 °C	12 °C	24 °C	32 °C
C18-Temperatur	32 °C	32 °C	32 °C	12 °C	24 °C	32 °C
Schichtung						
Fläche einer C18-Disk [cm²]	11,34	11,34	11,34	3,14	3,14	3,14
Beladung [g Boden/cm² C18]	0,07	0,07	0,07	0,05	0,05	0,04
Analytgehalte im Boden [µg/g TS]^a	Tabelle 17	Tabelle 18	Tabelle 17	Tabelle 18	Tabelle 18	Tabelle 17
Dauer der Exposition [h]	0,5; 1; 3; 6; 24	0,08; 0,5; 1; 3; 6; 24	0,5; 1; 3; 6; 24	24	0,08; 0,5; 1; 3; 6; 24	24
Versuchs-bezeichnung	V3	V5	V2	V5	V5	V2

^a siehe Anhang B2

3.7 Analytik

3.7.1 Messung

Die Messung der Probenlösungen erfolgte mittels GC-MS⁶² bzw. GC-FID⁶³. Injiziert wurde jeweils 1 µL über einen on-column-Injektor bei einer Injektionstemperatur von 70 °C. Als Trägergas wurde Helium verwendet, das mit 1,3 mL/min die Säule durchströmte. Bei der Trennsäule handelte es sich um eine Kapillarsäule vom Typ HP-1ms (GC-MS) bzw. ZB1-HT Inferno (GC-FID). In beiden Fällen bestand die stationäre Phase aus 100 % Dimethyl-Polysiloxan mit einer Filmdicke von 0,25 µm. Der Innendurchmesser der Trennsäule betrug 250 µm, die Länge 30 m. Zum Schutz vor Verunreinigungen war der Trennsäule eine ca. 1 m lange, deaktivierte Vorsäule vorgeschaltet.

Je nach zu messendem Analytspektrum wurden verschiedene Temperaturprogramme und Detektortemperaturen verwendet. Details zu den jeweils verwendeten Messmethoden sind der beigefügten DVD⁶⁴ zu entnehmen. Bei Verwendung des MSD wurde im SIM-Modus gemessen. Die detektierten Ionen sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Tabelle 10 GC-MS im SIM-Modus: Detektierte Ionen

GC-Elutionsreihenfolge ^a	Analyten	Kurzbezeichnung	detektierte Ionen (m/z)		
1	Cumol	Ar1a	105,0	120,1	
2	2-Ethyltoluol	Ar1b	105,0	120,1	
3	Decan	nC10	43,0	57,0	71,0
4	trans-Decahydronaphthalin	cyclo C10	67,0	68,0	138,1
5	Naphthalin	PAK2	128,1	102,0	
6	Bicyclohexyl	cyclo C12	82,0	55,0	67,0
7	Biphenyl	Ar2	154,0	153,0	
8	2-Ethyl-naphthalin	2EtPAK	141,0	156,0	
9	Tetradecan	nC14	57,0	43,0	71,0
10	Pentadecan	nC15	57,0	43,0	71,0
11	Hexadecan	nC16	57,0	43,0	71,0
12	Anthracen	PAK3	178,1	176,1	
13	Benz(a)anthracen	PAK4	228,1	226,0	

^a von einer unpolaren Trennsäule

⁶² GC-MS: Gaschromatograph vom Typ HP6890 mit Quadrupol-Massenspektrometer (Agilent 5973)

⁶³ GC-FID: Gaschromatograph vom Typ HP5890 mit integriertem Flammenionisationsdetektor (FID)

⁶⁴ Anhang\3_Analytik\ GC-Methoden

3.7.2 Datenauswertung

Bei Verwendung des MSD erfolgte die Auswertung der Peaks mit dem Programm MSD ChemStation G1701DA D.02.00. Die Peakflächen wurden durch Integration über die Summe der jeweils detektierten Einzelionen mittels einer automatischen Peakintegrationsmethode (und gegebenenfalls manueller Korrektur bei fehlerhafter automatischer Integration) ermittelt.

Bei der Messung von Probenextrakten und der Detektion mittels FID wurden die Peaks in der Regel manuell mit dem Programm MSD ChemStation G1701BA Version B.01.00 integriert. Bei der Messung von Standardlösungen erfolgte die Ermittlung der Peakflächen mit Hilfe des automatischen Integrationsalgorithmus des Programms; bei fehlerhafter automatischer Integration erfolgte gegebenenfalls eine manuelle Korrektur.

3.7.3 Kalibrierung

Die Geräte wurden in regelmäßigen Abständen⁶⁵ kalibriert. Die einzelnen Standards wurden jeweils dreifach gemessen. Für die Auswertung der Messergebnisse kam die jeweils aktuellste Kalibrierung zum Einsatz.

Mit Hilfe der Kalibrierfunktion werden aus den ermittelten Peakflächen (siehe Abschnitt 3.7.2) die Konzentrationen der Analyten in den Probenlösungen errechnet. Die Kalibrierfunktion wurde für den kalibrierten Konzentrationsbereich mittels Regressionsrechnung (MS Excel) ermittelt. Die Konzentrationsbestimmung aus linearen Kalibrierfunktionen erfolgte folgendermaßen:

$$c_A = \frac{(A_A - a)}{b} \quad (3-18)$$

mit: c_A = Analytkonzentration [$\mu\text{g/mL}$]
 A_A = Analytpeakfläche [FE]
 a = Achsenabschnitt der Kalibriergeraden [FE]
 b = Steigung der Kalibriergeraden [FE mL/ μg]

Die Konzentrationsberechnung aus nichtlinearen Kalibrierfunktionen zweiten Grades⁶⁶ erfolgte durch die Bildung der Umkehrfunktion für positiv gekrümmte Kurven nach DIN 8466-2 (2004):

⁶⁵ Eine neue Kalibrierung wurde erstellt, wenn der bei jeder Messung mitgeführte Qualitätssicherungsstandard (bestehend aus dem Analytmix) Abweichungen > 10% der Soll-Peakfläche (im Vergleich zur jeweils aktuellen Kalibrierung) aufwies.

⁶⁶ Die nichtlineare Form der Kalibrierung wurde lediglich zur Auswertung des Versuchs V5 im Versuchskomplex III (siehe Tabelle 9 im Abschnitt 3.6.3) herangezogen. Für die Auswertung aller anderen Versuche wurden lineare Kalibrierungen verwendet (siehe beiliegende Daten-DVD *Anhang\jew. Versuchskomplex\Auswertedateien*).

$$c_A = \frac{-\beta}{2\gamma} + \sqrt{\left(\frac{\beta}{2\gamma}\right)^2 - \frac{\alpha - A_A}{\gamma}} \quad (3-19)$$

mit: c_A = Analytkonzentration [$\mu\text{g/mL}$]
 α, β, γ = Koeffizienten der Kalibrierfunktion $A = \alpha c^2 + \beta c + \gamma$
 A_A = Analytpeakfläche

Die Eindeutigkeit der Kalibrierfunktion als Voraussetzung für die Anwendung einer nichtlinearen Kalibrierfunktion zweiten Grades (DIN ISO 8466-2:2004) wurde vor der Konzentrationsbestimmung überprüft und bestätigt (siehe Tabelle 20 im Anhang C2).

3.7.4 Nachweis- und Bestimmungsgrenzen

Es gibt unterschiedliche Verfahren, die Nachweis- und Bestimmungsgrenzen (NG und BG) zu ermitteln. In dieser Arbeit wurde sie mit Hilfe des Signal-Rausch-Verhältnisses abgeschätzt.

Gemäß der VDI-Richtlinie 2464, Blatt 3 (2012) werden die Nachweis- und die Bestimmungsgrenze definiert als die Substanzkonzentrationen, ab denen die Signalpeaks drei- bzw. neun Mal so hoch sind wie das Rauschen (siehe Gleichungen 3-20 bzw. 3-21).

$$\text{Nachweisgrenze: } \frac{S}{N} \geq 3 \quad (3-20)$$

$$\text{Bestimmungsgrenze: } \frac{S}{N} \geq 9 \quad (3-21)$$

mit: S = Signalhöhe
 N = Rauschhöhe

Um das S/N-Verhältnis bestimmen zu können, sind die Signalhöhe H und der Rauschpegel h zu ermitteln (siehe Gleichung 3-22 und Abbildung 16):

$$\frac{S}{N} = \frac{H}{h/2} \quad (3-22)$$

mit: H = S = Signalhöhe vom Peakmaximum P bis zur Basislinie B
 $h/2$ = N = Rauschpegel (Abstand zwischen kleinstem (r_{\min}) und größtem (r_{\max}) Rauschsignal in der Umgebung des Analytpeaks)

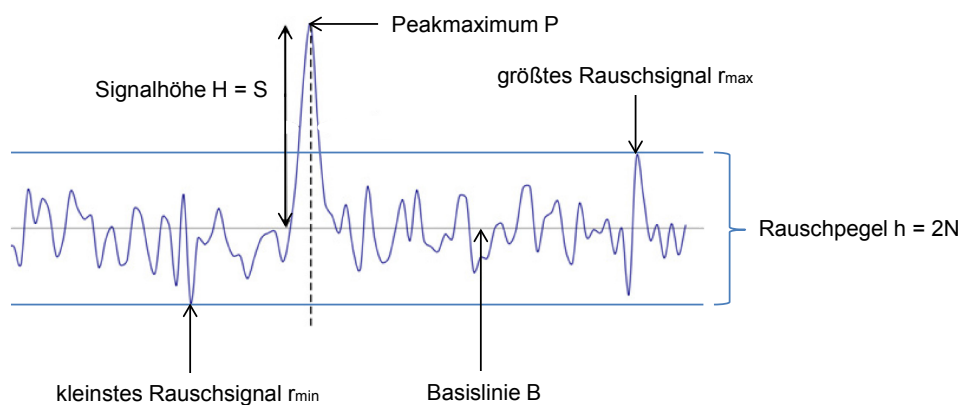


Abbildung 16: Kenngrößen zur Berechnung der Nachweis- und Bestimmungsgrenze aus dem Signal-Rausch Verhältnis

Die in Abbildung 16 dargestellten Kenngrößen wurden anhand des Chromatogramms des kleinsten Kalibrierstandards S1 (ca. 2 mg/L) bestimmt. Die daraus ermittelten Nachweis- und Bestimmungsgrenzen (gemäß der Gleichungen 3-20 und 3-21) sind Tabelle 21 im Anhang C3 zu entnehmen.

3.8 Modellierung der dermalen Absorption mittels FDSP-Calculator

Neben der generellen Eignung der getesteten Verfahren⁶⁷ zur Ermittlung der dermalen Resorptionsverfügbarkeit und deren Temperaturabhängigkeit wurde weiterhin überprüft, ob bzw. inwiefern die entwickelte Methode mit vorhandenen Instrumenten zur Risikoabschätzung der dermalen Absorption kompatibel ist.

Als Beispiel für solch ein Instrument wurde im Rahmen dieser Arbeit der *Finite Dose Skin Permeation (FDSP)-Calculator* (Fedorowitz et al. 2011) verwendet (siehe auch Abschnitt 2.2.5.3). Dabei handelt es sich um eine aktuelle, frei zugängliche⁶⁸ Software, mit der die Höhe der dermalen Absorption von Chemikalien berechnet werden kann, verwendet. Abbildung 12 zeigt die Benutzeroberfläche des FDSP-Calculators.

Abbildung 17 Benutzeroberfläche des FDSP-Calculators (Fedorowitz et al. 2011)

gelb unterlegte Flächen stellen obligatorische Eingabeparameter dar, bei grün unterlegten Flächen handelt es sich um optionale Eingabeparameter.

⁶⁷ DyGa-Zelle und 2D-Sorption an C18

⁶⁸ Der Finite Dose Skin Permeation Calculator ist frei verfügbar auf der Homepage des National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), Center for Disease Control and Prevention (Atlanta, USA): <http://www.cdc.gov/niosh/topics/skin/finiteskinpermcalt.html>

Für die Simulationsrechnung der dermalen Absorption werden eine Reihe obligatorischer Input-Parameter benötigt. Folgende Konfigurationen und Eingaben wurden verwendet:

*(1) Analytspezifische Eingaben*⁶⁹

Zur Ermittlung der benötigten stoffspezifischen Daten (z.B. log K_{OW}, Schmelz- und Siedetemperatur sowie Dampfdruck) wurden entweder die online-Datenbank „Chemspider“⁷⁰ oder die Software EPI Suite (US EPA 2000) genutzt.

Der Dampfdruck wurde, gemäß der gewählten Simulationsstrategie (siehe Abschnitt 4.3.4, Abbildung 32), entweder auf „0“ gesetzt oder in der, für die jeweils interessierende Umgebungstemperatur, ermittelten Höhe eingegeben.

*(2) Hautspezifische Eingaben*⁷¹

Im Sinne eines realen Expositionsszenarios wurde die "partielle Hydratation"⁷² als Hydrationszustand der Haut gewählt. Die restlichen Eingaben wurden aus der Programm-Vorgabe übernommen (siehe Abbildung 17).

*(3) Expositionsspezifische Eingaben*⁷³

Ebenfalls im Sinne einer realen Expositionssituation wurde eine Windgeschwindigkeit von 0,72 m/s⁷⁴, was einem „outdoor-Szenario“ entspricht, ausgewählt.

Die Simulation einer einmaligen Probenaufgabe (= *statische Applikation*, siehe Abschnitt 4.3.4.1) wurde realisiert, indem unter „Amount applied“ die interessierende Analyt-Flächenbeladung ($^{ads}q_{C18}$ in µg/cm², siehe Gleichung 3-15)⁷⁵ eingegeben wurde.

Um eine quasi-kontinuierliche Probenaufgabe (= *dynamische Applikation*, siehe Abschnitt 4.3.4.2) zu simulieren, musste unter „Vehicle data“ das Feld „Volatile vehicle“ aktiviert werden (siehe Abbildung 18).

⁶⁹ „ID-Info“ und „Physical Properties and Structural Elements“

⁷⁰ verfügbar unter <http://www.chemspider.com>

⁷¹ „Skin-Properties“

⁷² „Hydration state: partially hydrated“

⁷³ „Vehicle data“, „Environmental Parameters“ und „Amount applied“

⁷⁴ Standardeinstellung im FDSP-Calculator (*Outdoors* = 0,72 m/s; *Indoors* = 0,165 m/s)

⁷⁵ experimentell ermittelt aus den Beladungen der C18-Disks im offenen und geschlossenen System

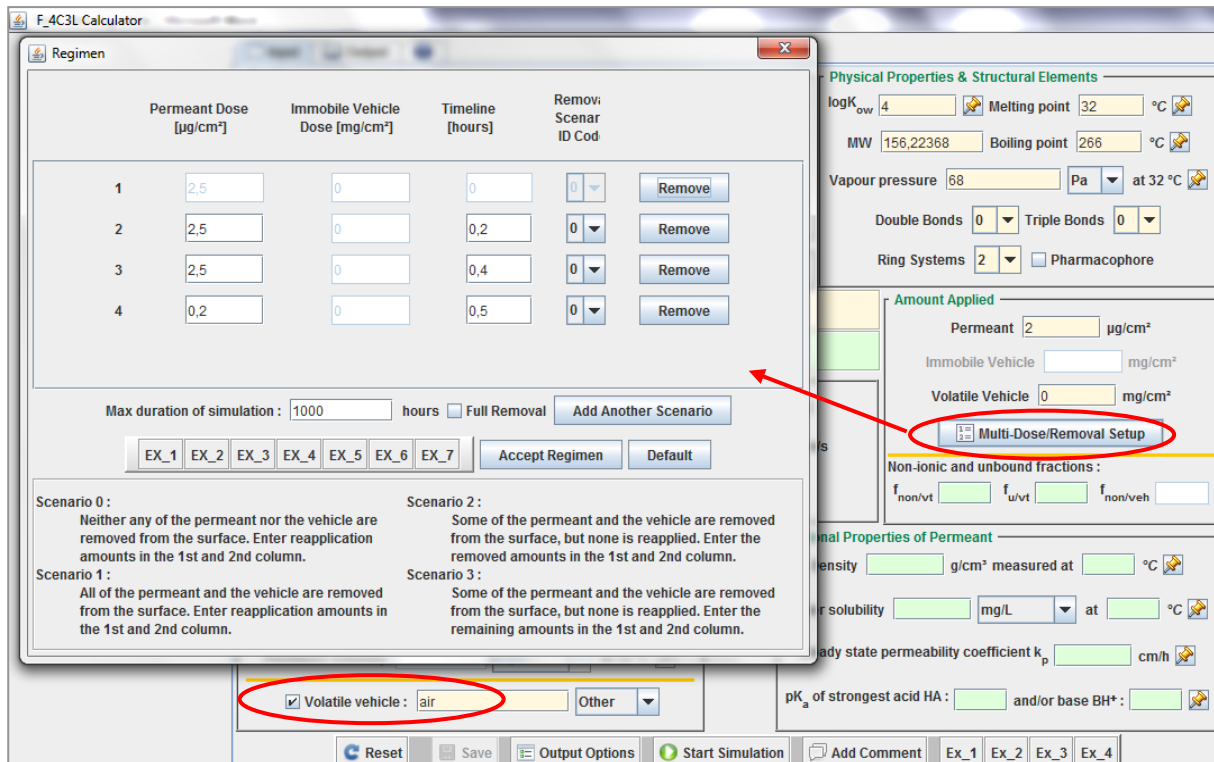


Abbildung 18 Benutzeroberfläche des FDSP-Calculators: Aktivierung des „Multi-Dose/Removal Setups“ zur Simulation einer dynamischen, quasi-kontinuierlichen Analytapplikation

Das Programm fordert dann zur Eingabe eines Vehikels und dessen Dosierung auf („air“ und „0 mg/cm²“).⁷⁶ Mit diesen Eingaben wird das „Multi-Dose/Removal Setup“ aktiviert, wo in einer speziellen Eingabemaske zu beliebigen Zeitpunkten beliebig viele Dosierungen eingegeben werden können (siehe Abbildung 18). Das dabei ausgewählte „Scenario 0“ simuliert die wiederholte Applikation von Analyt auf die Haut, ohne dass vorher evtl. noch vorhandene Analyt- oder Vehikelreste von der Hautoberfläche entfernt werden.

Für die Berechnung der dermalen Absorption können diverse Output-Optionen gewählt werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde mit einer Simulationsdauer von 30 h und einer Berechnungs-/Iterationsschrittgröße von mind. 1 min und max. 1 h gearbeitet. Als Ergebnisse wurden die dermale Absorptionsmassenflussdichte (in µg/cm²h) und die flächenbezogene, kumulierte absorbierte Masse (in µg/cm²) ausgegeben; jeweils in Abhängigkeit von der Zeit. Außerdem erfolgte die automatische Ausgabe einer Output-Datei⁷⁷, in der sämtliche Eingabeparameter und Ergebnisse, zusammen mit weiteren Kennwerten (z.B. der maximale Absorptions- und Evaporationsmassenfluss, der Zeit bis diese erreicht sind sowie das Evaporations-/Absorptions-Verhältnis χ) zusammengestellt sind.

⁷⁶ Für die Berechnung der dermalen Absorption spielt die Art und Menge eines flüchtigen Vehikels keine Rolle. Eine Eingabe ist zwar obligatorisch, erfolgt jedoch lediglich zu informativen Zwecken.

⁷⁷ Zu finden auf der beiliegenden DVD unter *Anhang\4.3_Versuchskomplex III_2D-Sorption an C18\FDSP*.

4 ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung eines Verfahrens, das die Bestimmung der dermalen Resorptionsverfügbarkeit bodenassoziierten Stoffe aus der Gruppe der MKW ermöglicht. Es wurden zwei verschiedene Verfahren – die DyGa-Zelle (Abschnitt 4.2) und die 2D-Sorption an C18 (Abschnitt 4.3) – getestet. Vorab wurde das Stofftransportverhalten einer Analytauswahl aus dem Spektrum der MKW untersucht (Abschnitt 4.1), um Aussagen über deren Eignung für den Einsatz in der DyGa-Zelle, die nur den Stofftransport über den Luftpfad simuliert, treffen zu können.

Die Daten zu allen in den Abbildungen dargestellten Ergebnissen dieses Kapitels sind im Anhang J (Abschnitte J1–J3, sortiert nach den einzelnen Versuchskomplexen I–III) tabelliert. Die Rohdaten sowie die Auswertedateien sind auf der beigelegten Daten-DVD zusammengestellt.

4.1 Versuchskomplex I: Stofftransportpfade

Im Anschluss an die Desorption von organischen Stoffen aus dem Boden kann deren Transport auf die Haut durch die Diffusion über verschiedene Transportpfade erfolgen: über die Luft, über direkten Kontakt des Bodens mit der Hautoberfläche und, je nach Wassergehalt des Bodens, über den Wasserpfad. Literaturhinweisen zufolge (Hu & Aitken 2012) scheint der Luftpfad dabei, zumindest für Stoffe, die eine gewisse Flüchtigkeit aufweisen, der bevorzugte Stofftransportpfad zu sein. In diesem Abschnitt wird der Frage nachgegangen, ob und für welche der untersuchten Analyten aus dem Spektrum der MKW diese Vermutung gültig ist. Außerdem wird untersucht, inwiefern das Vorhandensein eines Schweiß-Oberflächenfilms (im Folgenden kurz: Schweiß) auf der Haut die Höhe des Analytmassenflusses auf die Haut beeinflusst.

Ziel ist es, Analyten zu identifizieren, die für einen Einsatz in der DyGa-Zelle, die zur Ermittlung des dermal resorptionsverfügbaren Analytmassenanteils nur den Stofftransport über die Luft nachbildet, geeignet sind (siehe Abschnitt 3.5). Damit ein Analyt für den Einsatz in der DyGa-Zelle geeignet ist, muss sichergestellt sein, dass der überwiegende Teil des Analytmassentransports über den Luftpfad erfolgt. Aus dieser Anforderung ergeben sich folgende Hypothesen, die in den Abschnitten 4.1.1 bis 4.1.3 detailliert untersucht werden:

- (H1) Der Analytmassenfluss über den Stofftransportweg Luft ist größer als über den direkten Kontakt. (siehe Abschnitt 4.1.1)
- (H2) Der Analytmassenfluss über den Stofftransportweg Luft ist größer als über den Wasserpfad. (siehe Abschnitt 4.1.2)
- (H3) Das Vorhandensein von Schweiß erhöht den Analytmassenfluss im Vergleich zum Wasserpfad nicht. (siehe Abschnitt 4.1.2)

4.1.1 Direkter Kontakt versus Luft

Um einen Überblick über das Stofftransportverhalten eines möglichst breiten Analyt-spektrums zu bekommen, wurde in einem ersten Versuch ein Glasfaserfilter mit einem Mix aus 13 Analyten dotiert. Dieser Glasfaserfilter wurde dann in einen Versuchsansatz des Versuchsdesigns „Kontaktversuch“ (siehe Abschnitt 3.4.1.1) eingesetzt. Nach einer Expositionszeit von bis zu 5 Tagen (exakte Werte siehe Tabelle 6 in Abschnitt 3.4.4) bei 32 °C wurden die beiden C18-Disks auf ihren Analytgehalt untersucht. Anschließend wurden weitere Kontaktversuche mit drei (identischen) Böden, die mit jeweils zwei Analyten kontaminiert waren⁷⁸, durchgeführt.

Beim Kontaktversuch kann der Stofftransport in die untere C18-Disk über zwei, parallel nutzbare, Wege erfolgen:

- 1) Über den direkten Kontakt des Analytträgermaterials mit der C18-Disk und
- 2) über den Luftpfad.

Der Stofftransport in die obere C18-Disk kann ausschließlich über den Luftpfad erfolgen, da der direkte Kontakt des Analytträgermaterials (Glasfaserfilter) durch die dazwischen positionierte PTFE-Membran unterbunden ist (siehe Abbildung 10 in Abschnitt 3.4.1.1).

Es wird angenommen, dass die prozentuale Analytmassenverteilung zwischen unterer und oberer C18-Disk weder massen- noch zeitabhängig ist.

Aufgrund des nahezu symmetrischen Versuchsaufbaus⁷⁹ ist zu erwarten, dass sich für Analyten, die sich ausschließlich über den Luftpfad bewegen, eine Gleichverteilung zwischen den beiden C18-Disks einstellt. Die ermittelte Analytmassenverteilung zwischen der unteren und der oberen C18-Disk ist in Abbildung 19 zu sehen.

⁷⁸ Versuchsdetails zur Bodenkontamination siehe Abschnitt 3.3.2

⁷⁹ Durch die im Versuchsansatz enthaltene PTFE-Membran, die den direkten Kontakt zwischen dem Analyt-trägermaterial und der oberen C18-Disk unterbindet, kommt es zu einer leichten Asymmetrie im Versuchsauf-bau (siehe Abbildung 10 in Abschnitt 3.4.1.1). Anhand einer Beispielrechnung im Anhang E wird gezeigt, dass diese Asymmetrie die Analytmassenverteilung nur geringfügig beeinflusst, so dass diese bei der folgenden Diskussion und Interpretation der Ergebnisse der Kontaktversuche vernachlässigt wird.

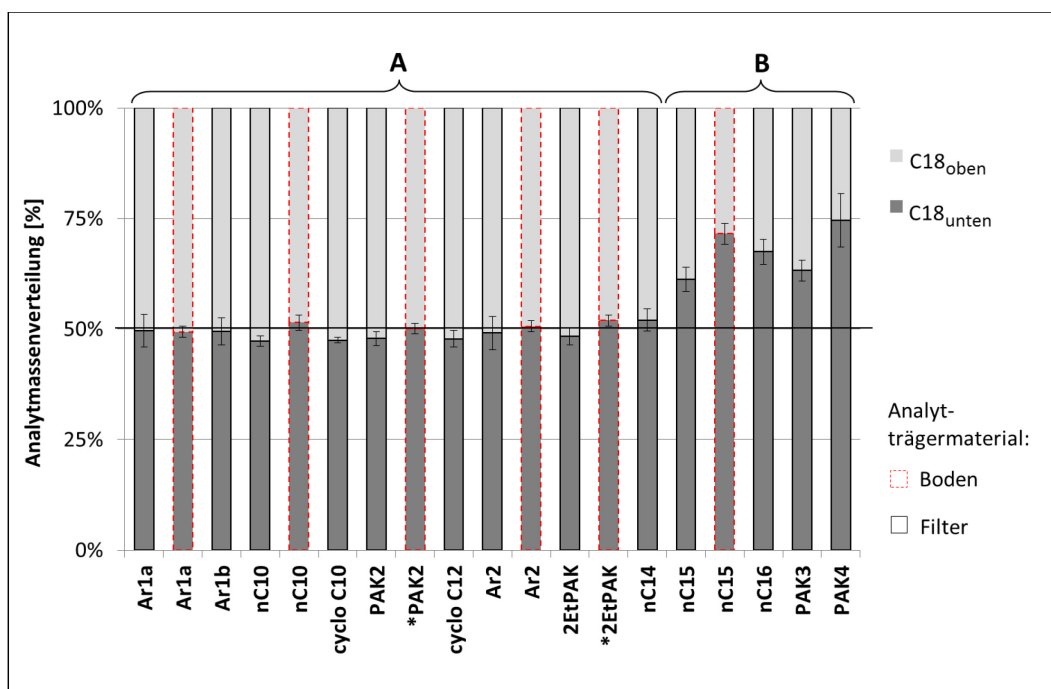


Abbildung 19 Analytmassenverteilung in den C18-Disks nach Kontaktversuch;

Gruppen charakteristischer Massenverteilung: A) $C18_{unten} \approx C18_{oben}$ und B) $C18_{unten} > C18_{oben}$

Die Analyten sind nach ihrer Elutionsreihenfolge von einer unpolaren GC-Säule (HP-1) sortiert.

Als Analytträgermaterialien dienten sowohl Boden als auch Glasfaserfilter.

Dargestellt sind die Mittelwerte der Messwerte aus jeweils drei Parallelansätzen. Die Fehlerbalken repräsentieren den Maximalfehler.

*Ausreißer wurden mittels Grubbs-Test (95 %iges Signifikanzniveau) identifiziert und eliminiert.

Für diesen Fall wurde der Mittelwert aus den Messwerten der beiden verbliebenen Ansätze berechnet und deren Spannweite als Fehlerbalken dargestellt.

Gemäß ihrer charakteristischen Massenverteilung zwischen oberer und unterer C18-Disk lassen sich zwei Analytgruppen definieren:

A) $C18_{unten} \approx C18_{oben}$

Die aus dem Filter bzw. aus dem Boden desorbierten Analyten dieser Gruppe sind zu gleichen Anteilen in der unteren und in der oberen C18-Disk wiederzufinden.

B) $C18_{unten} > C18_{oben}$

Der Anteil der Analyten in der unteren C18-Disk übersteigt den Anteil in der oberen C18-Disk.

Für Analyten der Gruppe A ist eine Gleichverteilung zwischen oberer und unterer C18-Disk zu beobachten; der Stofftransport dieser Analyten erfolgt demnach ausschließlich über den Luftpfad. Der zusätzlich verfügbare Stofftransportpfad durch direkten Kontakt in die untere C18-Disk scheint keine Rolle zu spielen.

Analyten, die sich über den direkten Kontakt bewegen, werden hingegen zu einem höheren Anteil in der unteren C18-Disk gefunden (Gruppe B). Für Analyten der Gruppe B gewinnt dieser Stofftransportpfad mit steigender Analytmolekülgröße und sinkender Flüchtigkeit zunehmend an Bedeutung. Der größte Anteil des direkten Kontakts am gesamten Stofftransport (50 %) wurde erwartungsgemäß⁸⁰ für PAK4 (Benzanthracen) beobachtet: 25 % der PAK4-Analytmasse wurden in der oberen und 75 % in der unteren C18-Disk gefunden. Wenn davon ausgegangen wird, dass der Transport über den Luftpfad nach oben und unten gleichermaßen (also symmetrisch) erfolgt, kann daraus geschlussfolgert werden, dass nach oben und unten jeweils 25 % der Analytmasse über den Luftpfad transportiert wurden. Von den 75 % Analytmasse, die in der unteren C18-Disk gefunden wurden, sind also 25 % über den Luftpfad und 50 % über den direkten Kontakt dorthin gelangt. Die gesamte, aus dem Boden desorbierende PAK4-Analytmasse wurde demnach zu 50 % über den Luftpfad und zu 50 % über den direkten Kontakt transportiert.

Folglich scheint auch für Analyten der Gruppe B der Massenfluss über die Luft dem Massenfluss über direkten Kontakt zu überwiegen bzw. ist max. gleich groß (PAK4). Allerdings muss beachtet werden, dass die meisten Analyten dieser Gruppe nicht mit Boden als Trägermaterial getestet wurden. Lediglich für nC15 liegt ein direkter Vergleich des Verteilungsverhaltens aus Boden und aus Glasfaserfilter vor. Der bei Boden beobachtete (nicht signifikant) höhere Analytmassenanteil in der unteren C18-Disk könnte darauf hinweisen, dass der Stofftransportweg über direkten Kontakt einen stärkeren Einfluss hat, wenn Boden als Analytträgermaterial verwendet wird.

In den folgenden Untersuchungen wurde deshalb ausschließlich mit Boden als Analytträgermaterial gearbeitet. Vor einer abschließenden Beurteilung der Gültigkeit der aufgestellten Hypothese (H1) wird darüber hinaus überprüft, ob die Annahme, dass die Expositionszeit keinen Einfluss auf die Analytmassenverteilung hat, zutreffend ist.

Die nachfolgende Abbildung 20 zeigt die Ergebnisse der Kontaktversuche mit künstlich kontaminiertem Boden als Analytträgermaterial⁸¹ für unterschiedliche Expositionszeiten.

⁸⁰ Innerhalb des untersuchten Analytspektrums ist das der Analyt mit der höchsten molekularen Masse und dem geringsten Dampfdruck.

⁸¹ Versuchsdetails siehe Tabelle 6 in Abschnitt 3.4.4

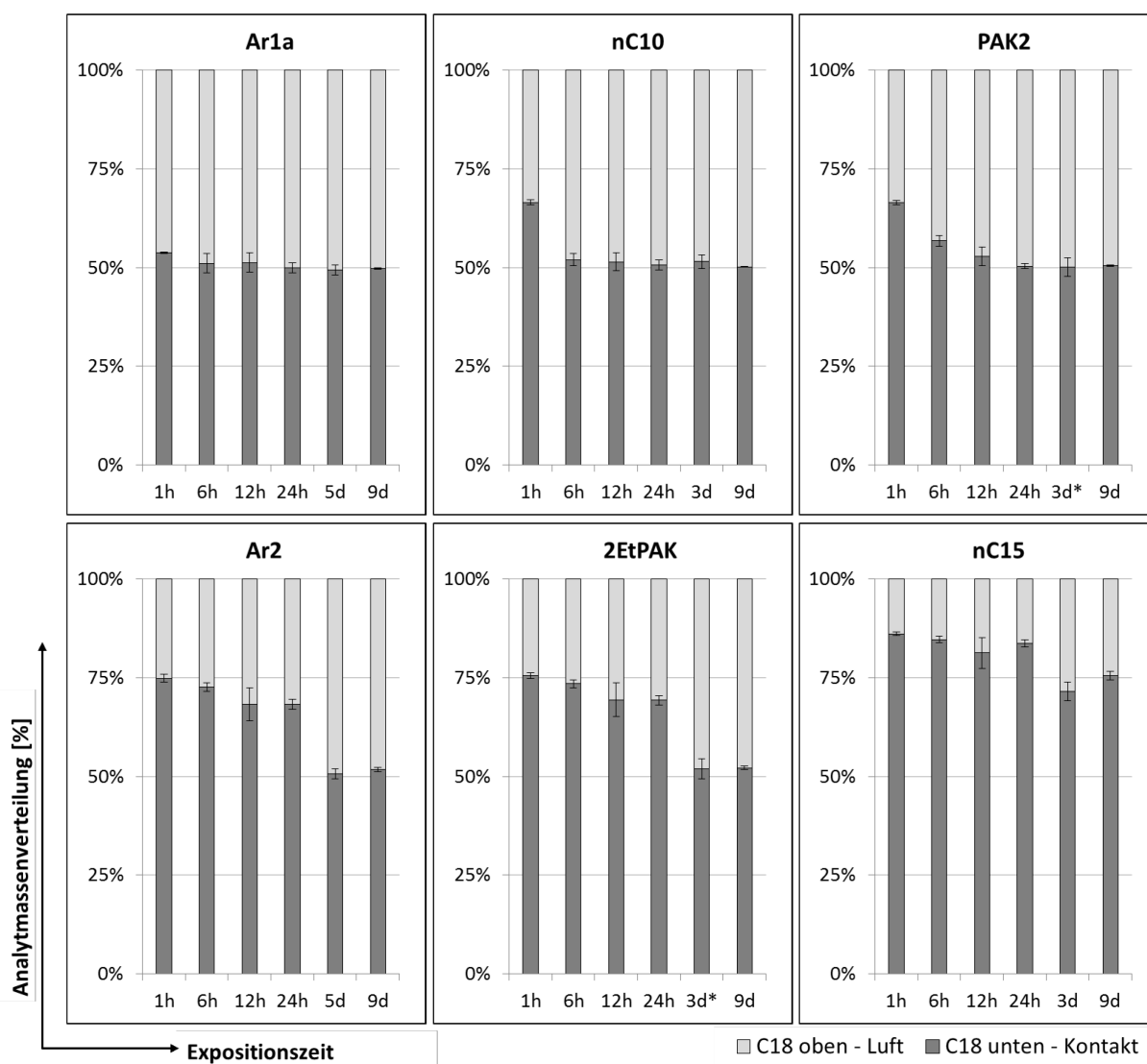


Abbildung 20 Einfluss der Expositionszeit auf die Analytmassenverteilung in den C18-Disks nach Kontaktversuch

Als Analytträgermaterial wurde ausschließlich Boden verwendet. Details zur Art, Höhe und zum Alter der künstlichen Kontamination sind im Anhang B1 in Tabelle 16 zu zusammengestellt. Dargestellt sind die Mittelwerte der Messwerte aus jeweils drei Parallelansätzen. Die Fehlerbalken repräsentieren den Maximalfehler.

*Ausreißer wurden mittels Grubbs-Test (95 %iges Signifikanzniveau) identifiziert und eliminiert. Für diesen Fall wurde der Mittelwert aus den Messwerten der beiden verbliebenen Ansätze berechnet und deren Spannweite als Fehlerbalken dargestellt.

Es fällt auf, dass sich die Analytmassenverteilung zum Teil erheblich über den untersuchten Expositionszeitraum ändert. Nach 1 h konnte für alle sechs Analyten in der unteren C18-Disk (mit Kontakt zum Boden) eine größere Analytmasse festgestellt werden als in der oberen C18-Disk (ohne Kontakt zum Boden). Im Zeitverlauf nimmt der prozentuale Analytmassenanteil in der oberen C18-Disk für alle Analyten zu. Für die ersten drei Analyten (Ar1a, nC10 und PAK2) stellt sich bis zum Versuchsende nach 9 Tagen eine Gleichverteilung zwischen

oberer und unterer C18-Disk ein. Mit zunehmender Retentionszeit⁸² der Analyten erhöht sich der Zeitbedarf für die Einstellung dieser Gleichverteilung. Während sie für Ar1a schon nach 6 h erreicht ist, benötigen nC10 und PAK2 bereits 12 h und 24 h. Für Ar2 und 2EtPAK ist erst nach 5 bzw. 3 Tagen annähernd eine Gleichverteilung zu erkennen (jeweils ca. $52 \% \pm 0,5 \%$ in C18_{unten}). Bei nC15 überwiegt der Analytmassenanteil in der unteren C18-Disk mit $76 \% \pm 1 \%$ auch nach 9 d noch deutlich dem in der oberen C18-Disk.

Generelle Eignung für die DyGa-Zelle (nach 24 h⁸³)

Werden die Ergebnisse nach einem Expositionszeitraum von 24 h betrachtet, ergibt sich die Schlussfolgerung, dass sich die ersten drei Analyten (Ar1a, nC10 und PAK2) ausschließlich über den Luftpfad bewegen.

Für Ar2, 2EtPAK und nC15 ist nach 24 h in der unteren C18-Disk mehr Analytmasse zu finden, als in der oberen, was auf einen zusätzlichen Stofftransport über den direkten Kontaktpfad hindeutet. Für Ar2 und 2EtPAK ist dieser jedoch, verglichen mit dem Analytmassenfluss über die Luft, vergleichsweise gering: ca. 31 % werden jeweils in der oberen C18-Disk gefunden, wo sie über den Luftpfad hingelangt sind. Es ist davon auszugehen, dass ebenfalls 31 % auf diesem Weg in die untere C18-Disk gelangt sind, woraus geschlussfolgert werden kann, dass insgesamt 62 % des Stofftransports über die Luft und 38 % über direkten Kontakt erfolgt ist. Unter der Annahme, dass das hier eingesetzte Sorptionsmaterial C18 die Sorptionskapazität der Haut eher überschätzt (Hu & Aitken 2012), kann davon ausgegangen werden, dass sich auch Ar2 und 2EtPAK zum überwiegenden Anteil über den Luftpfad bewegen.

Der höchste Anteil des Transportes über direkten Kontakt ist für nC15 zu erkennen. Hier werden nach 24 h $84 \% \pm 1 \%$ in der unteren Disk gefunden. Jeweils 16 % wurden über den Luftpfad nach oben und nach unten transportiert, 68 % über den direkten Kontakt.

Die Hypothese (H1) „Der Analytmassenfluss über den Stofftransportweg Luft ist größer als über den direkten Kontakt.“ kann für alle in Abbildung 20 untersuchten Analyten, mit Ausnahme von nC15, bestätigt werden. Da für nC15 der Stofftransport über den direkten Kontakt der dominierende Mechanismus zu sein scheint, kommt er für einen Einsatz in der DyGa-Zelle nicht in Frage. Prinzipiell geeignet für einen Einsatz in der DyGa-Zelle erscheinen hingegen die ersten drei Analyten (Ar1a, nC10 und PAK2), wobei die Bedeutung des erhöhten Analytmassenflusses in die untere C18-Disk zu Beginn der Expositionszeit im folgenden Abschnitt noch näher betrachtet wird. Trotzdem der überwiegende Anteil des Stofftransports für Ar2 und 2EtPAK über den Luftpfad erfolgt, können diese beiden Analyten nur eingeschränkt für eine Anwendung in der DyGa-Zelle

⁸² von einer unpolaren GC-Säule (HP-1)

⁸³ 24 h sind, lt. US EPA (2007), der für dermale Expositionsszenarien mit Boden relevante Zeitraum.

empfohlen werden. Zwar wird ihr Transport aus dem Boden heraus durch das Fehlen des direkten Kontakts nicht behindert (die Bestimmung des mobilisierbaren Anteils wäre also möglich), die korrekte Bestimmung des dermal resorptionsverfügbaren Anteils ist jedoch ohne die Simulation des Stofftransports über den direkten Kontaktweg nicht möglich.

In Abhängigkeit von der Fragestellung können schon deutlich kürzere Expositionszeiträume zur Beurteilung der dermalen Resorptionsverfügbarkeit interessant sein:

Eignung zur Ermittlung der dermalen Resorptionsverfügbarkeit ($t < 24\text{h}$)

Nach einer Expositionszeit von 12 h⁸⁴ sind bei keinem der Analyten signifikante Unterschiede in der Analytmassenverteilung festzustellen (im Vergleich zur Verteilung nach 24 h).

Nach 6 h⁸⁵ ist für einige Analyten (PAK2, Ar2, 2EtPAK) eine leichte aber dennoch signifikante Veränderung der Analytmassenverteilung zu Gunsten der unteren C18-Disk erkennbar (wieder im Vergleich zur Verteilung nach 24 h). Werden die Ergebnisse nach einer Expositionszeit von nur 1 h betrachtet, verstärkt sich dieser Trend: Im Vergleich zu den Ergebnissen nach 24 h gewinnt der Stofftransportpfad über den direkten Kontakt für alle untersuchten Analyten an Bedeutung.

Das heißt, dass gerade bei kurzen Expositionszeiten ein deutlich höherer Analytmassenanteil dermal resorptionsverfügbar ist, wenn nicht nur der Luftpfad, sondern beide Stofftransportpfade (Luft und direkter Kontakt) zur Verfügung stehen.

Die Gültigkeit der Hypothese (H1) „Der Analytmassenfluss über den Stofftransportweg Luft ist größer als über den direkten Kontakt.“ kann zwar auch für kürzere Zeiträume bestätigt werden⁸⁶. Für den uneingeschränkten Einsatz in der DyGa-Zelle mit dem Ziel der Bestimmung der dermalen Resorptionsverfügbarkeit kann aus dem hier untersuchten Analytspektrum lediglich der Analyt Ar1a empfohlen werden.

⁸⁴ 12 h sind, gemäß Bachmann et al. (1999), der für dermale Expositionsszenarien mit Boden relevante Zeitraum.

⁸⁵ Zur Ermittlung der dermalen Exposition im Szenario „Kinderspielflächen“ wird eine Expositionszeit von 5 h zu Grunde gelegt (Bachmann et al. 1999). Dieser Zeitpunkt wurde nicht explizit untersucht, deshalb wird näherungsweise die Expositionszeit von 6 h betrachtet.

⁸⁶ für alle untersuchten Analyten mit Ausnahme von nC15

4.1.2 Einfluss von Wasser

In diesem Abschnitt wird geklärt, welchen Einfluss das Vorhandensein von Wasser auf den Stofftransport hat. Dazu wurde ein Versuchsaufbau entwickelt (siehe Abschnitt 3.4.1.2), der einen direkten Vergleich der beiden Stofftransportwege Wasser (untere C18-Disk) und Luft (obere C18-Disk) ermöglicht. In Abbildung 21 sind die Ergebnisse der Wasserversuche denen der Kontaktversuche gegenübergestellt.

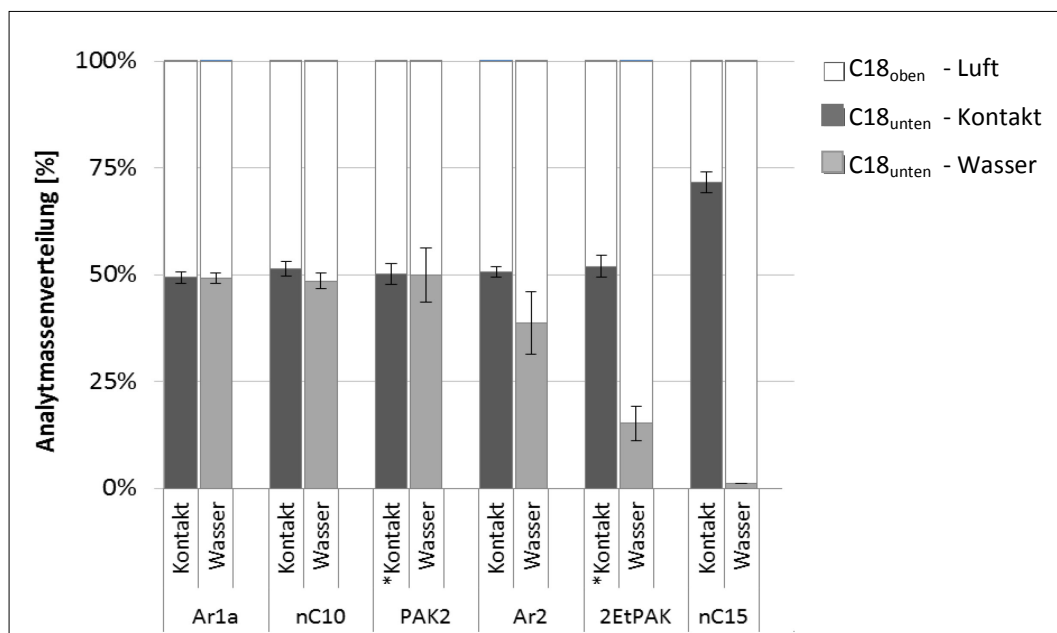


Abbildung 21 Analytmassenverteilung in den C18-Disks nach den Wasserversuchen im Vergleich zu den Kontaktversuchen

Als Analytträgermaterial wurde ausschließlich Boden verwendet. Details zur Art, Höhe und zum Alter der künstlichen Kontamination sind im Anhang B1 in Tabelle 16 zu zusammengestellt. Die Analyten sind nach ihrer Elutionsreihenfolge von einer unpolaren GC-Säule (HP-1) sortiert. Dargestellt sind die Mittelwerte der Messwerte aus jeweils drei Parallelansätzen; die Fehlerbalken repräsentieren deren Standardabweichungen.

*Ausreißer wurden mittels Grubbs-Test (95%iges Signifikanzniveau) identifiziert und eliminiert. Für diesen Fall wurde der Mittelwert aus den Messwerten der beiden verbliebenen Ansätze berechnet und deren Spannweite als Fehlerbalken dargestellt.

Genau wie beim Kontaktversuch erfolgt beim Wasserversuch der Analyttransport in die obere C18-Disk ausschließlich über den Luftpfad. Es wird davon ausgegangen, dass der Transport in die untere C18-Disk, anders als beim Kontaktversuch, ausschließlich über den Wasserpfad erfolgt.

Für die ersten drei Analyten Ar1a, nC10 und PAK2 findet eine Gleichverteilung der Analytmasse zwischen oberer und unterer C18-Disk statt. Daraus könnte geschlussfolgert werden, dass der Analytmassenfluss über den Wasserpfad genauso hoch ist wie über den Luftpfad. Dies erscheint, angesichts der Tatsache, dass die Analyten zum Teil sehr unterschiedliche Wasserlöslichkeiten aufweisen (z.B. $L_{Ar1a} = 61,3 \text{ mg/L}$ vs. $L_{nC10} = 0,052 \text{ mg/L}$), nicht plausibel.

Der Grund für diese Gleichverteilung könnte folgendes Phänomen sein: Zum Versuchsende erschien der untere, wassergesättigte Glasfaserfilter deutlich trockener als zu Versuchsbeginn. Die Ergebnisse einer gravimetrischen Überprüfung der Wasserverteilung im Versuchsansatz zu Beginn und nach Abschluss des Versuchs bestätigen einen Verlust von über 50 % des zu Versuchsbeginn im Ansatz befindlichen Wassers (siehe Abbildung 41 in Abschnitt F). Offensichtlich waren die verwendeten Petrischalen, trotz Abdichtung durch vier PTFE-Schichten, undicht. Neben Wasserverlusten sind somit auch Analytverluste zu erwarten. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass die Verteilung der im Versuchsansatz verbleibenden Analyten zwischen oberer und unterer C18-Disk dadurch nicht verändert wurde.⁸⁷

Eine weitere Konsequenz der Undichtigkeit ist, dass der Wassergehalt im unteren Glasfaserfilter mit fortschreitender Versuchsdauer stetig abnahm. Somit stand zusätzlich zum abnehmenden Wasserpfad ein zunehmender Luftpfad zur Verfügung. Der Stofftransport in die untere C18-Disk kann also nicht, wie ursprünglich angenommen, nur über den Wasserpfad, sondern über zwei zeitlich veränderliche, konkurrierende Wege erfolgen:

- 1) über den Wasserpfad (durch die wassergefüllten Poren des Glasfaserfilters) und
- 2) über den Luftpfad (durch die luftgefüllten Poren des Glasfaserfilters).

Für Ar1a, nC10 und PAK2, bei denen der Massenfluss nach oben (Luft) und nach unten (Wasser + Luft) gleich groß ist, kann mit diesem Wissen geschlossen werden, dass der Massenfluss über den Wasserpfad weniger als 50 % vom Gesamtmassenfluss ausmacht. Für die bereits angesprochene Gleichverteilung trotz unterschiedlicher Wasserlöslichkeit der Analyten kann es zwei Erklärungen geben:

- a) Der Stofftransport erfolgt ausschließlich über den Luftpfad. Dabei liegen weder kinetische⁸⁸ noch Massenflusslimitierungen⁸⁹ vor.
- b) Die Analytadsorption an die C18-Disks ist reversibel. Die Analyten desorbieren noch während des Versuchszeitraums von den C18-Disks und verteilen sich über den Luftpfad zwischen den beiden C18-Disks gleich.

⁸⁷ Demzufolge wirken sich Analytverluste durch Undichtigkeiten, die sicherlich auch schon in den Kontaktversuchen auftraten, nicht auf die bisher vorgestellten Ergebnisse und Schlussfolgerungen für den Vergleich von Luft- und Kontaktpfad aus.

⁸⁸ Es wird angenommen, dass die Analytdesorption vom Boden langsamer ist, als die Adsorption an die C18-Disks.

⁸⁹ Die Transportkapazität des Luftpfades in die obere C18-Disk ist größer als in die untere C18-Disk, weil ein Teil der Poren des unteren Glasfaserfilters mit Wasser gefüllt sind. Wenn der tatsächliche Analytmassenfluss jedoch beide Transportkapazitäten unterschreitet, spielen diese für den Stofftransport über die Luft keine Rolle. D.h., der Stofftransport über die Luft in die untere C18-Disk wird durch das teilweise in den Poren vorhandene Wasser nicht behindert, da die verbleibende Transportkapazität der luftgefüllten Poren ausreichend hoch ist.

Beide Effekte können parallel auftreten und beruhen auf einer starken Dominanz des Stofftransports über den Luftpfad. Es kann also, trotz aller aufgeführten Störeffekte, davon ausgegangen werden, dass für Ar1a, nC10 und PAK2 der Stofftransportweg über die Luft, im Vergleich zum Weg über das Wasser, der dominierende ist.

Für Ar2, 2EtPAK und nC15 sinkt der Anteil des Stofftransports durch den feuchten Filter in die untere C18-Disk deutlich (bis hin zu Null für nC15 aus Boden).

Die aufgestellte Hypothese (H2) „Der Analytmassenfluss über den Stofftransportweg Luft ist größer als über den Wasserpfad.“ kann für alle untersuchten Analyten bestätigt werden.

4.1.3 Einfluss von Schweiß

Analog zum Wasserversuch erreichen die Analyten die obere C18-Disk ausschließlich über den Luftpfad. An Stelle des wassergesättigten Glasfaserfilters ist die untere C18-Disk jetzt durch einen mit Schweiß getränkten Glasfaserfilter vom Boden getrennt.⁹⁰

Generell hat Schweiß das Potential, den Stofftransport (im Vergleich zum Wasser) erheblich zu beeinflussen. Denkbar sind zwei Mechanismen:

- a) Schweiß hat eine höhere Ionenstärke als Wasser (siehe Abschnitt 2.2.2). Die Folge ist eine geringere Analytlöslichkeit für lipophile Stoffe und damit ein schlechterer Stofftransport.
- b) Im Schweiß sind Tenside und tensidähnliche Substanzen (Mono-, Di- und Triglyceride sowie Fettsäuren) enthalten, die zu einer Verbesserung der Löslichkeit der untersuchten Analyten und somit zu einem verbesserten Stofftransport führen könnten.

Welcher dieser gegenläufigen Mechanismen dominierend ist, wird mit Hilfe der Schweißversuche untersucht. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Abbildung 22 den Ergebnissen der Wasserversuche gegenübergestellt.

Die in Abschnitt 4.1.2 beschriebene Undichtigkeitsproblematik tritt auch bei den Schweißversuchen auf und wird bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt.

⁹⁰ Versuchsdetails siehe Abschnitte 3.4.1.3 und 3.4.4

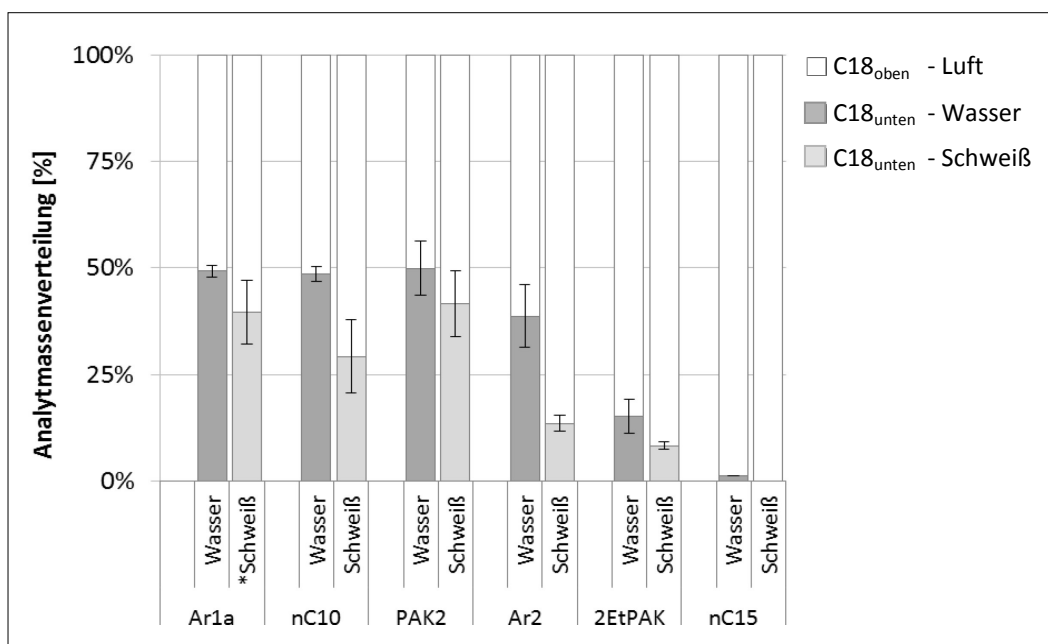


Abbildung 22 Analytmassenverteilung in den C18-Disks nach den Schweißversuchen im Vergleich zu den Wasserversuchen

Als Analytträgermaterial wurde ausschließlich Boden verwendet.

Die Analyten sind sortiert nach ihrer Elutionsreihenfolge von einer unpolaren GC-Säule (DB-1).

Dargestellt sind die Mittelwerte der Messwerte aus jeweils drei Parallelansätzen; die Fehlerbalken repräsentieren deren Standardabweichungen.

*Ausreißer wurden mittels Grubbs-Test (95%iges Signifikanzniveau) identifiziert und eliminiert.

Für diesen Fall wurde der Mittelwert aus den Messwerten der beiden verbliebenen Ansätze berechnet und deren Spannweiten als Fehlerbalken dargestellt.

Für alle untersuchten Analyten sinkt der Massenfluss in die untere C18-Disk in den Versuchsansätzen mit Schweiß deutlich im Vergleich zum Wasserversuch. Schweiß vermindert also, im Vergleich zu Wasser, den Analytmassenfluss weiter, bis hin zu dessen kompletten Unterbindung (nC15 wird zu 100 % über die Luft transportiert). Offenbar überwiegt der löslichkeitsverringende Effekt der höheren Ionenstärke der Schweißlösung (im Vergleich zur Ionenstärke von Wasser) dem löslichkeitsfördernden Effekt von im Schweiß vorhandenen Tensiden und tensidähnlichen Substanzen (Mono-, Di- und Triglyceride sowie Fettsäuren).

Die aufgestellte Hypothese (H3) „Das Vorhandensein von Schweiß erhöht den Analytmassenfluss im Vergleich zum Wasserpfad nicht.“ kann für alle untersuchten Analyten bestätigt werden.

4.1.4 Zusammenfassung

Die wichtigsten Erkenntnisse dieses Abschnitts werden hier noch einmal kurz zusammengefasst:

- Die Dominanz des Stofftransports über die Luft im Vergleich zum Stofftransport über direkten Kontakt kann für die Analyten Ar1a, nC10, PAK2, Ar2 und 2EtPAK bestätigt werden. Lediglich nC15 wird zu einem größeren Anteil über direkten Kontakt transportiert.
- Der Stofftransport über den Wasserpfad ist für alle Analyten kleiner als über den Luftpfad.
- Das Vorhandensein von Schweiß verschlechtert den Stofftransport für alle Analyten (im Vergleich zum Wasserpfad).
- Der Stofftransport über direkten Kontakt spielt für alle Analyten (mit Ausnahme von Ar1a) zu Beginn der Expositionszeit eine deutliche Rolle. Dies kann für die Ermittlung der dermalen Resorptionsverfügbarkeit von großer Bedeutung sein.
- Für den Einsatz in der DyGa-Zelle, die nur den Luftpfad simuliert, kann lediglich Ar1a bzw. noch leichter flüchtige (in dieser Arbeit nicht untersuchte) Analyten, empfohlen werden.
- Für Analyten, die schwerer flüchtig sind als Ar1a, ist womöglich die 2D-Sorption an C18 (siehe Abschnitt 4.3) das geeignetere Verfahren zur Ermittlung des dermal resorptionsverfügbaren Analytmassenanteils, da es auch den Stofftransport über direkten Kontakt simuliert.

4.2 Versuchskomplex II: Die Dynamische Gas-Diffusionszelle (DyGa-Zelle)

Die DyGa-Zelle (Aufbau und Funktionsprinzip siehe Abschnitt 3.5) ist eine neuartige Diffusionszelle, die mit einem N_2 -Strom als Rezeptorfluid arbeitet. Der Boden wird auf einer maximal analytdurchlässigen Membran (hier PTFE), die zwischen zwei Zellhälften eingespannt ist, appliziert. Die aus dem Boden desorbierten Analyten diffundieren in die obere und, durch die Membran hindurch, in die untere Zellhälfte. Beide Zellhälften werden von einem N_2 -Strom durchströmt und tragen die Analyten aus dem Zellinnenraum heraus, wo sie in dahinter geschalteten Waschflaschen absorbiert werden. Dieses Prinzip macht es möglich, sowohl die gesamte mobilisierbare Analytmasse (Summe aus unterer und oberer Zellhälfte) als auch den dermal resorptionsverfügbaren Anteil (untere Zellhälfte) zu bestimmen, wobei zur Bestimmung des dermal resorptionsverfügbaren Anteils folgende Annahmen erfüllt sein müssen:

- (A1) Es ist stets ein *maximaler Konzentrationsgradient* zwischen Boden (Ort der maximalen Konzentration) und Zellinnenraum (Zielkonzentration = 0) vorhanden, der eine ungehinderte Analytdesorption aus dem Boden gewährleistet. Dazu muss eine Analytanreicherung auf/in der Membran sowie im Zellinnenraum ausgeschlossen werden.
- (A2) Die *getrennte Erfassung der in der oberen und unteren Zellhälfte* freigesetzten Analyten ist zu jedem Zeitpunkt gewährleistet. Voraussetzung dafür ist, dass der vertikale Stofftransport durch die Membran hindurch nur durch Diffusion erfolgt. Eine Durchmischung der beiden Zellhälften durch andere Prozesse als die Analytdiffusion aus dem Boden darf nicht stattfinden.

Die Gültigkeit dieser Annahmen wird in den folgenden Abschnitten 4.2.1 und 4.2.2 untersucht.

4.2.1 Kinetik des Stofftransports

Zur Überprüfung der Annahme A1 wird die Kinetik der folgenden Stofftransportschritte, welche in der DyGa-Zelle stattfinden, untersucht:

- 1) Desorption der Analyten aus dem Boden
(wird im Folgenden kurz als „*Bodendesorption*“ bezeichnet),
- 2) Durchgang der Analyten durch die PTFE-Membran
(wird im Folgenden kurz als „*Membrandurchgang*“ bezeichnet),
- 3) Analytverflüchtigung von der Boden- bzw. Membranoberfläche
(wird im Folgenden kurz als „*Verflüchtigung*“ bezeichnet) und
- 4) konvektiver Abtransport aus der Zelle.

Die Zeit, die für den konvektiven Abtransport (4) der Analyten aus dem Zellinnenraum benötigt wird, kann aus der Höhe des eingestellten N_2 -Volumenstroms errechnet werden (siehe Gleichung 3-8 in Abschnitt 3.5.2) und ist für alle Versuche mit 0,21 min gleich groß.

Die Identifikation des langsamsten und damit geschwindigkeitsbestimmenden Schritts der Stofftransportschritte 1-3 erfolgte experimentell. Dazu wurden verschiedene Kombinationen (K1–K3) der einzelnen Stofftransportschritte⁹¹ untersucht:

- K1) Bodendesorption (1) und Membrandurchgang (2)
- K2) Membrandurchgang (2) und Verflüchtigung (3)
- K3) Verflüchtigung (3)

Die Ergebnisse sind, am Beispiel von Ar1b, in Abbildung 23 und Tabelle 11 dargestellt. Damit die Ergebnisse der einzelnen Versuche untereinander vergleichbar sind, werden die normierten Wiederfindungsraten (WFR_{norm} , Berechnung siehe Gleichung 3-13 in Abschnitt 3.5.2.2) als Bezugsgröße verwendet.

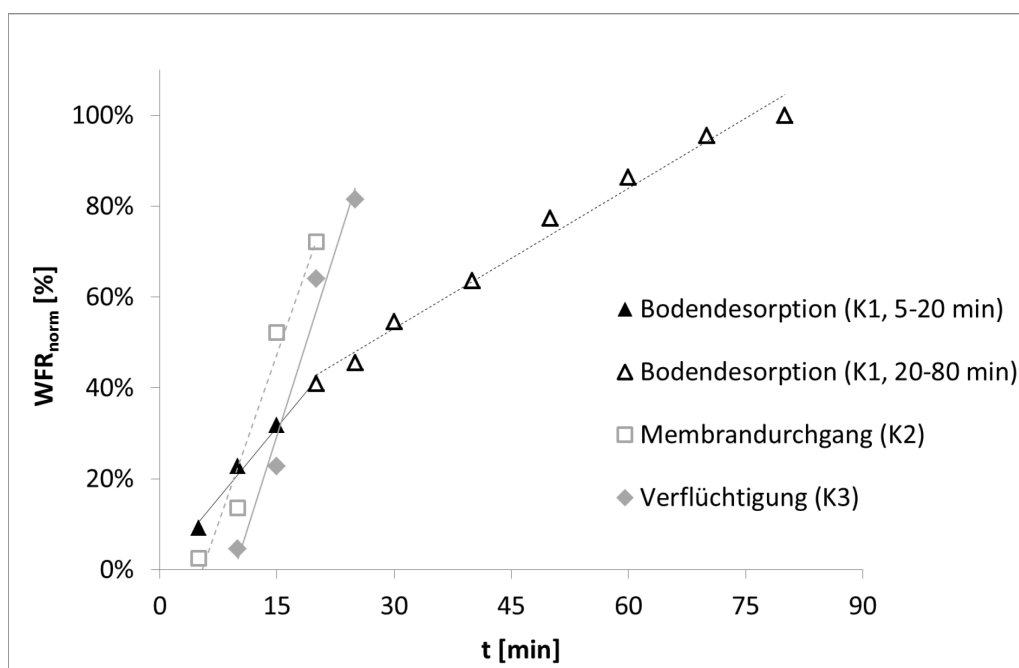


Abbildung 23 Kinetik der Stoffübergangsschritte Bodendesorption, Membrandurchgang und Verflüchtigung in der DyGa-Zelle am Beispiel von 2-Ethyltoluol (Ar1b)

Kenngößen der dargestellten linearen Regressionen (Kinetik 0. Ordnung) siehe Tabelle 11;
 Versuch K1: Applikation von 12 g Boden, kontaminiert mit 0,98 g/kg⁹² Ar1b;
 Versuche K2 und K3: Applikation von 2,6 mg Ar1b gelöst in 0,5 mL Cyclohexan;
 N_2 -Volumenstrom = 90 mL/min

⁹¹ Details zum Versuchsaufbau und zur Durchführung siehe Abschnitte 3.5.1 und 3.5.2.1

⁹² Diese Angabe beruht auf dem rechnerischen Ausgangsanalytgehalt im künstlich kontaminierten Boden. Durch Verflüchtigungsverluste während der Prozedur der künstlichen Kontamination (siehe Kap. 3.3.2) sowie durch Verluste durch Verflüchtigung und Sequestrierung während der Bodenalterung ist mit einer deutlich geringeren applizierten Analytmass zu rechnen.

Alle Teilschritte konnten durch eine lineare Anpassung⁹³ (Kinetik 0. Ordnung⁹⁴) gut beschrieben werden ($R^2 > 0,96$; siehe Tabelle 11). Die Steigungen dieser linearen Anpassungen entsprechen der Geschwindigkeit des jeweils geschwindigkeitsbestimmenden Stofftransportschritts.

Der Teilschritt der Bodendesorption wurde in zwei Bereiche unterteilt: Im Bereich von 5–20 min ist die Steigung der angepassten Geraden deutlich steiler als im Bereich 20–80 min. Durch diese Unterteilung in zwei Bereiche wurde die Qualität der linearen Anpassung verbessert (im Vergleich zu einer Anpassung über den gesamten Bereich von 5–80 min) und die Geschwindigkeit des Desorptionsprozesses von Boden wird besser widerspiegelt. Die Kenngrößen der linearen Anpassungen sowie die daraus resultierenden Geschwindigkeiten des jeweils geschwindigkeitsbestimmenden Schritts sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 11 Kenngrößen der kinetischen Anpassungen (0. Ordnung) und Geschwindigkeiten der einzelnen Stoffübergangsschritte in der DyGa-Zelle (vgl. Abbildung 23)

Versuch	geschwindigkeitsbestimmender Stoffübergangsschritt	Gleichung der linearen Anpassung	R^2	Geschwindigkeit ^a [%/min]
K1	Bodendesorption (5–20 min)	$y = 0,0209x - 2E-16$	0,9888	2,1
K1	Bodendesorption (20–80 min)	$y = 0,0103x + 0,2223$	0,9853	1,0
K2	Membrandurchgang	$y = 0,0495x - 0,2682$	0,9607	5,0
K3	Verflüchtigung	$y = 0,0543x - 0,5185$	0,9712	5,4

^a Geschwindigkeit des geschwindigkeitsbestimmenden Schritts: WFR_{norm}/t

Der schnellste Stofftransportschritt ist die Verflüchtigung des Analyten von der Boden- bzw. Membranoberfläche (3) mit 5,4 %/min, gefolgt vom Membrandurchgang (2) mit 5,0 %/min. Der Prozess der Bodendesorption verläuft deutlich langsamer: Für den Anfangsbereich (5–20 min) wird eine Geschwindigkeit von 2,1 %/min ermittelt; für den Bereich von 20–80 min 1,0 %/min.

Die rechnerisch ermittelte Geschwindigkeit des konvektiven Abtransports (4) beträgt 476 %/min⁹⁵. Sie liegt damit deutlich über den experimentell ermittelten Werten für die Geschwindigkeiten der Stoffübergangsschritte (1–3). Daraus kann geschlussfolgert werden,

⁹³ Die Anpassungen erfolgten für Messwerte, die sich im Steigungsbereich der jeweiligen Kurve befanden.

⁹⁴ Die Daten aller Anpassungen (nach 0., 1. und 2. Ordnung) befinden sich auch der beiliegenden Daten-DVD unter: *Anhang/4.2_Versuchskomplex II_DyGa-Zelle/Abb.23_Kinetikversuche*.

⁹⁵ Die Geschwindigkeit des konvektiven Abtransports wurde aus der Abtransportzeit $t_{\text{Abtransport}} = 0,21$ min (siehe Gleichung 3-8) berechnet. Die Abtransportzeit entspricht der Zeit, in der 100 % des Zellinnenraumvolumens einmal komplett ausgetauscht wird. In 1 min wird das Zellinnenraumvolumen demzufolge 4,76mal ($= 1/0,21$ min) ausgetauscht, was einer Geschwindigkeit von 476 %/min entspricht.

dass die Geschwindigkeit der in der DyGa-Zelle ablaufenden Stofftransportschritte nicht durch die Geschwindigkeit ihres konvektiven Abtransports limitiert wird.

Damit ist die Bodendesorption der langsamste und somit geschwindigkeitsbestimmende Schritt von allen untersuchten Teilschritten. Die Geschwindigkeit aller anderen Stofftransportschritte (Membrandurchgang, Verflüchtigung und konvektiver Abtransports) ist deutlich höher. Dies stellt sicher, dass weder auf/in der verwendeten PTFE-Membran noch im Zellinnenraum eine Analytanreicherung stattfinden kann. Die Analytkonzentration im Zellinnenraum geht somit gegen Null, was einen maximalen Konzentrationsgradienten gewährleistet und die Gültigkeit von Annahme A1 bestätigt.

4.2.2 Strömungscharakterisierung

Eine notwendige Voraussetzung um mit Hilfe der DyGa-Zelle den dermal resorptionsverfügbaren Anteil bestimmen zu können, ist, dass die aus dem Boden in die obere bzw. untere Zellhälfte diffundierenden Analyten zu jedem Zeitpunkt getrennt erfasst werden können (Annahme 2, siehe Abschnitt 4.2). Erst dadurch wird eine Unterscheidung des dermal resorptionsverfügbaren Analytmassenanteils (untere Zellhälfte) von dem Analytmassenanteil, der durch Verflüchtigung in die Atmosphäre nicht zur dermalen Absorption zur Verfügung steht (obere Zellhälfte), überhaupt möglich.

Im Folgenden werden mögliche Prozesse, die zu einem ungewollten Stofftransport durch die Membran hindurch führen könnten, aufgeführt und im Weiteren untersucht:

(P1) Vertikale Druckausgleichsströme (siehe Abschnitt 4.2.2.1)

Es ist möglich, dass die hinter die Zelle geschalteten Waschflaschen durch geringfügige Unterschiede in ihrer Bauweise (Glasfritte) und ihrer Füllstandshöhe zu einem unterschiedlichen Gegendruck in der oberen und unteren Zellhälfte führen. Dieser Druckunterschied wird dann im Zellinnenraum durch einen vertikal gerichteten, konvektiven N_2 - (und ggf. Analyt-) Strom ausgeglichen.

(P2) Turbulenzen (siehe Abschnitt 4.2.2.2)

Die gewünschte laminare Durchströmung der Zelle könnte, bedingt durch einen zu schnellen N_2 -Volumenstrom und/oder die Zellgeometrie (v.a. im Ein- und Auslassbereich der DyGa-Zelle), gestört sein. Die Folge wären turbulente Stoffströme, die zu einem unerwünschten Analyttransport durch die Membran hindurch führen könnten.

(P3) Verzögerter Analytabtransport (siehe Abschnitt 4.2.2.2)

Je kleiner der N_2 -Volumenstrom ist, desto langsamer erfolgt der Analytabtransport aus dem Zellinnenraum und umso höher ist die Analytaufenthaltszeit in der Zelle. Mit steigender Aufenthaltszeit steigt die Wahrscheinlichkeit, dass sich die Analyten durch Diffusion über den gesamten Zellinnenraum verteilen.

4.2.2.1 Vertikale Druckausgleichsströmungen

Es wurden Untersuchungen durchgeführt, die die Vermutung, dass es zu vertikal gerichteten, konvektiven Ausgleichsströmen im Zellinnenraum kommt (P1), bestätigten. Ein Protokoll der durchgeführten Versuche kann dem Anhang (Tabelle 22 in Abschnitt G) entnommen werden. An dieser Stelle werden nur kurz die sich daraus ergebenden Konsequenzen für den Versuchsaufbau vorgestellt (siehe Abbildung 24).

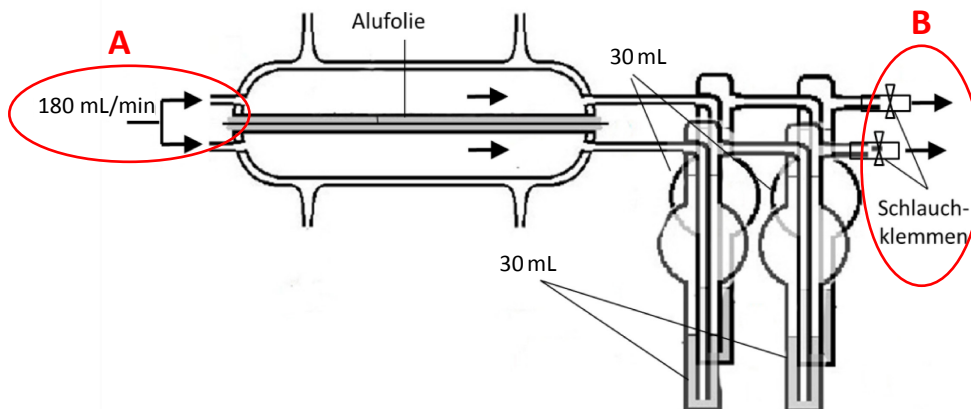


Abbildung 24 Modifizierter Versuchsaufbau zur Minimierung von vertikal gerichteten, konvektiven Druckausgleichsströmen im Zellinnenraum der DyGa-Zelle

- A)** Y-Stück (automatische, gegendruckabhängige Volumenstromregulierung vor dem Zelleinlass)
B) Schlauchklemmen (zur manuellen Regulierung des Gegendrucks)

Durch kleine Modifikationen am Versuchsaufbau konnte die Problematik der konvektiven Druckausgleichsströmungen deutlich reduziert werden. Es wurden folgende Maßnahmen getroffen:

- A) Die unabhängige Regelung des N_2 -Flusses durch die obere und untere Zellhälfte wurde durch ein Y-Stück ersetzt, das den zugeführten Gasstrom direkt vor der Zelle, in Abhängigkeit vom jeweiligen Gegendruck, trennt:
- Im optimalen Fall von gleichen Gegendrücken (oben und unten), teilt sich der N_2 -Volumenstrom in zwei gleich große Ströme auf, die dann durch die obere und untere Zellhälfte strömen.
 - Für den Fall, dass unterschiedliche Gegendrücke herrschen, wird die Druckdifferenz im Y-Stück ausgeglichen und der N_2 -Strom teilt sich in zwei ungleiche Volumenströme: Der geringere Strom fließt durch die Zellhälfte mit dem höheren Gegendruck und umgekehrt. Dadurch sind die Druckverhältnisse im Zellinnenraum ausgeglichen und vertikal gerichtete, konvektive Strömungen werden größtenteils verhindert.⁹⁶

⁹⁶ Es konnte nicht nachgewiesen werden, dass sich der Druck vollständig über das Y-Stück ausgleicht und so der Druckausgleichsstrom über die Membran unterbunden wird bzw. vernachlässigbar klein ist.

B) An den Ausgängen der Waschflaschen wurden dünne Schläuche mit Schlauchklemmen angebracht, die eine manuelle Regulierung des Gegendrucks erlauben. So kann die Entstehung großer Druckunterschiede verhindert werden.

Durch diese beiden Maßnahmen wurde das Problem der konvektiven Druckausgleichsströme durch die Membran zwar deutlich reduziert, jedoch nicht vollständig gelöst. Der in Abbildung 24 gezeigte, modifizierte Versuchsaufbau wurde für alle nachfolgenden Versuche mit der DyGa-Zelle verwendet.

4.2.2.2 Turbulenzen

In diesem Abschnitt wird untersucht, in welchem Ausmaß turbulente Strömungen zur Durchmischung der Zellhälften beitragen (vgl. P2). Um das Ausmaß der Turbulenzen gering zu halten, sollte ein möglichst kleiner N_2 -Volumenstrom gewählt werden. Dieser kann jedoch nicht beliebig verkleinert werden, da der konvektive Analytabtransport, der durch diesen horizontal gerichteten N_2 -Strom erfolgt, hinreichend schnell sein muss, um zwischen oberer und unterer Zellhälfte eine diffusive Um-/Rückverteilung zu verhindern⁹⁷ (vgl. P3). Die Prozesse P2 und P3 sind somit gegenläufig vom N_2 -Volumenstrom abhängig. Der Wahl des Volumenstroms kommt daher eine besondere Bedeutung zu. Im Folgenden soll ein Volumenstrom ermittelt werden, der

- hinreichend klein ist, um ein laminares Strömungsprofil (unter Beachtung der Einlauf-längen⁹⁸) sicherzustellen und gleichzeitig
- hinreichend groß ist, um eine diffusive Um-/Rückverteilung der Analyten zwischen den beiden Zellhälften zu verhindern.

Ausgehend vom bisher verwendeten Volumenstrom von 90 mL/min und einer theoretischen Annäherung an den optimalen Volumenstrom (siehe beiliegende Daten-DVD⁹⁹), wurde die charakteristische Analytverteilung in den beiden Zellhälften bei vier Volumenströmen (20, 90, 140 und 180 mL/min) untersucht. Dazu wurden drei Testsubstanzen (Ar1a, Ar1b und nC10) an unterschiedlichen Positionen in der Zelle platziert. Die Zelle wurde für 90 min mit

⁹⁷ Direkt nach der Desorption der Analyten vom Boden stellt sich eine charakteristische Analytverteilung zwischen oberer und unterer Zellhälfte ein, aus der der dermal resorptionsverfügbare Anteil ermittelt werden kann. Diese charakteristische Verteilung muss erfasst werden, bevor sie sich, bedingt durch weitere Diffusionsprozesse, verändert.

⁹⁸ Auf Grund der Querschnittsänderung beim Eintritt des Gasstroms in die DyGa-Zelle ist mit einer gewissen Strecke - der Einlauf-länge - zu rechnen, in der sich das charakteristische Strömungsprofil noch nicht voll ausgebildet hat. Innerhalb dieser Strecke können turbulente Strömungen auftreten. Die Einlauf-länge verhält sich direkt proportional zum eingestellten N_2 -Volumenstrom.

⁹⁹ Im DVD-Anhang (*Anhang/4.2_Versuchskomplex II_DyGa-Zelle/4.2.2.2_Strömungscharakterisierung*) wurden die Reynolds-Zahlen (Re), die Einlauf-längen sowie die Analytdiffusionsgeschwindigkeiten und -strecken, jeweils in Abhängigkeit vom gewählten N_2 -Volumenstrom, am Beispiel von Cumol (Ar1a) näherungsweise berechnet.

dem zu untersuchenden N₂-Volumenstrom durchströmt¹⁰⁰. Im Anschluss konnte aus der Analytverteilung in den jeweiligen Waschflaschen auf die Durchmischungseffekte in der Zelle geschlossen werden. Eine optimale Verteilung wäre gegeben, wenn alle Substanzen zu 100 % in der Zelhälfte wiederzufinden sind, in der sie appliziert wurden. Die Ergebnisse des Verteilungsversuchs sind in Abbildung 25 dargestellt.

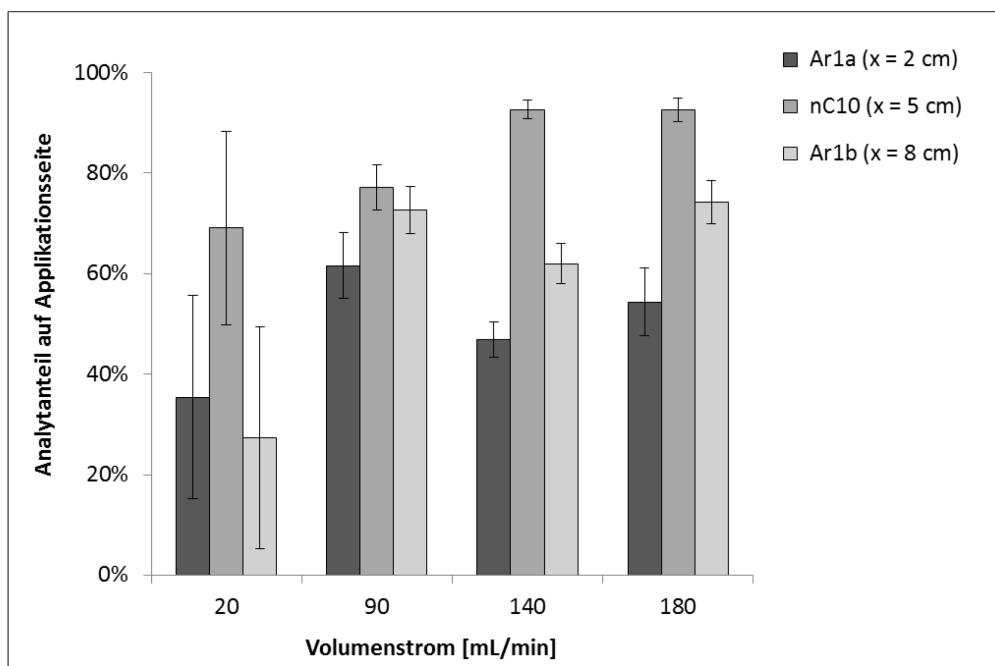


Abbildung 25 Verteilungsversuch – Analytmassenanteil auf der Applikationsseite der DyGa-Zelle in Abhängigkeit vom N₂-Volumenstrom

Dargestellt sind die Mittelwerte der Messwerte aus jeweils drei Parallelansätzen; die Fehlerbalken repräsentieren deren Standardabweichungen.

Bei keinem der getesteten Volumenströme wurde der optimale Wert von 100 % erreicht. Den höchsten Wert mit 93 % ± 2 % erreicht nC10 bei den Volumenströmen von 140 und 180 mL/min. Das Maximum für das am Zelleinlass positionierte Ar1a wurde bei 90 mL/min mit einem Wert von 54 % ± 7 % erreicht. Das am Zellausgang positionierte Ar1b erreichte sein Maximum von 74 % ± 4 % bei einem Volumenstrom von 180 mL/min.

Unabhängig vom Volumenstrom ist der Analytmassenanteil von nC10 auf der Applikationsseite stets höher, als der von Ar1a und Ar1b, was darin begründet liegt, dass nC10

- den längsten Weg zur Membran zurückzulegen hat,
- in der Mitte der Zelle, also in der turbulenzärmsten Zone, positioniert ist und
- einen (geringfügig) kleineren Diffusionskoeffizienten hat, als Ar1a und Ar1b.

Bei einem Volumenstrom von 20 mL/min war der Anteil der Analyten, die auf der Applikationsseite wiedergefunden wurden, für alle Analyten kleiner als bei höheren Volumen-

¹⁰⁰ Details zum Versuchsaufbau und zur -durchführung siehe Abbildung 13 und Tabelle 8 im Abschnitt 3.5.3.1

strömen. Die Reproduzierbarkeit, widergespiegelt durch die Fehlerbalken, ist bei diesem Volumenstrom sehr gering. Auf Grund dieser geringen Reproduzierbarkeit sind die Daten nur schwer interpretierbar, da beobachtete Unterschiede in der Regel nicht signifikant sind.

Höhere Volumenströme führen tendentiell zu besseren Wiederfindungsraten auf der Applikationsseite und die Versuche werden reproduzierbarer¹⁰¹. Werden die Analyten Ar1a und Ar1b miteinander verglichen, so findet sich bei Volumenströmen von 90, 140 und 180 mL/min ein jeweils geringerer Anteil von Ar1a wieder. Neben turbulenten Strömungen, die im Ein- aber auch Ausgangsbereich der Zelle und somit für Ar1a und Ar1b in ähnlicher Höhe zu erwarten sind, kommt hier der Einfluss der Analytdiffusion zum Tragen. Ar1a, das am Zelleingang positioniert ist, hat einen deutlich längeren Weg bis zum Zellausgang zurückzulegen als Ar1b (am Zellausgang positioniert) und damit eine höhere Aufenthaltszeit im Zellinnenraum, was die Wahrscheinlichkeit einer diffusiven Verteilung erhöht.

Eine klare Unterscheidung der Effekte Turbulenz und Analytdiffusion in Abhängigkeit vom Volumenstrom ist dabei jedoch nicht möglich. Es konnte kein Volumenstrom ermittelt werden, bei dem alle Testsubstanzen zu annähernd 100 % auf ihrer Applikationsseite wiedergefunden werden. Dass die erwünschte Optimalverteilung bei anderen als den hier getesteten Volumenströmen erreicht wird, ist unwahrscheinlich: Eine Verringerung des Volumenstroms auf weniger als 20 mL/min erscheint auf Grund der geringen Reproduzierbarkeit zum einen nicht zielführend, zum anderen ist eine weitere Volumenstromreduktion aus apparativen Gründen nicht möglich, da für den Betrieb der hinter die Zelle geschalteten Waschflaschen ein gewisser Mindestvolumenstrom notwendig ist. Auch die Erhöhung des Volumenstroms auf über 180 mL/min birgt praktische Schwierigkeiten, da hier die Verdunstungsverluste aus den Waschflaschen deutlich ansteigen würden. Ohne bauliche Veränderungen der DyGa-Zelle (z.B. eine Verlängerung) ist außerdem zu erwarten, dass die turbulenten Strömungen am Zellein- und -ausgang bei höheren Volumenströmen zunehmen und damit eine Optimalverteilung verhindern.

Annahme A2, die *getrennte Erfassung der Analyten in der oberen und unteren Zellhälfte*, kann nicht verifiziert werden:

- Die Unterbindung eines konvektiven Stoffaustauschs zwischen den Zellhälften kann mit dem derzeitigen Versuchsaufbau nicht garantiert werden (siehe Abschnitt 4.2.2.1).
- Es konnte kein Volumenstrom ermittelt werden, der gering genug ist, um einen turbulenten Stoffaustausch zwischen den Zellhälften zu unterbinden und gleichzeitig groß genug ist, um eine diffusive Um-/Rückverteilung zu verhindern.

¹⁰¹ Die beobachtete höhere Reproduzierbarkeit bei steigenden N₂-Volumenströmen könnte in der schwankenden Undichtigkeit der DyGa-Zelle begründet liegen: Verschieden starke Undichtigkeit machen sich umso mehr bemerkbar, je länger die Analytaufenthaltszeit im Zellinnenraum ist.

4.2.3 Verfahrensbeurteilung

Die in Abschnitt 4.2 getestete DyGa-Zelle ist, mit dem jetzigen Versuchsaufbau, zur Bestimmung der dermalen Resorptionsverfügbarkeit nicht geeignet. Vor allem strömungstechnische Probleme (siehe Abschnitt 4.2.2) machen die getrennte Erfassung von Analyten in der oberen und unteren Zelhälfte, und damit die Unterteilung in einen dermal resorptionsverfügbaren Anteil und einen Anteil, der durch Verflüchtigung verloren geht, unmöglich.

Hinzu kommt, dass der mit der DyGa-Zelle simulierte Stofftransportpfad Luft nur für leicht flüchtige Analyten (\leq Ar1a) eine realistische Bestimmung des dermal resorptionsverfügbaren Anteils möglich machen würde. Vor allem zu Beginn der Expositionszeit spielt der Stofftransport über direkten Kontakt für schwerer flüchtige Analyten als Ar1a zunehmend eine Rolle (siehe Abschnitt 4.1.1). Dieser kann mit der DyGa-Zelle nicht, bzw. nur in sehr geringem Maße¹⁰², simuliert werden.

Neben den genannten Problemen erwies sich die Handhabung der DyGa-Zelle als sehr kompliziert: Die schnelle und exakte Positionierung der Membran mit dem Boden im Zellinnenraum, der dichte Verschluss der Zelle und die genaue Einstellung der Volumenströme bzw. der Gegendrücke stellen Fehlerquellen dar, welche die Generierung von verlässlichen und reproduzierbaren Daten derzeit nicht gewährleisten.

Trotz aller Schwierigkeiten birgt die DyGa-Zelle jedoch Potential: So ist es z.B. bereits jetzt möglich, den gesamten aus dem Boden mobilisierbaren Anteil (Summe aus oberer und unterer Zelhälfte) für leicht flüchtige Substanzen zu bestimmen. In diesem Fall kann sogar das Analytspektrum wieder erweitert werden, da die ungenügende Abbildung des Stofftransportwegs über direkten Kontakt bei der Bestimmung des gesamten mobilisierbaren Anteils nur eine Rolle spielt, wenn es sich dabei um den dominierenden Stofftransportweg handelt. Auf dieser Basis sind alle Analyten mit einer höheren Flüchtigkeit als C15, für die Untersuchung des gesamten, aus dem Boden mobilisierbaren Anteils, geeignet.

Durch bauliche Änderungen an der Zelle könnten weitere deutliche Verbesserungen erzielt werden:

Geometrieänderung – Durch eine strömungstechnische Optimierung des Ein- und Ausgangsbereichs der DyGa-Zelle könnte die Einlauflänge verringert werden. Eine gesamte Verlängerung der Zelle, bei gleichbleibender Größe der in der Zellmitte befindlichen Untersuchungsfläche, könnte den Einfluss von Turbulenzen deutlich senken und die getrennte Erfassung der beiden Zelhälften ermöglichen.

¹⁰² Es kann zwar der Stofftransport über den direkten Kontakt des Bodens mit der PTFE-Oberfläche stattfinden, allerdings ist zu erwarten, dass die Analyt-PTFE-Wechselwirkungen deutlich kleiner sind, als die Analyt-Haut-Wechselwirkungen, was zu einer Unterschätzung des dermal resorptionsverfügbaren Analytmassenanteils führen würde.

Sorptionsröhrchen statt Waschflaschen – Da ein sinnvoller Einsatz der Zelle nur für Leichtflüchter möglich ist, ist der Einsatz eines anderen Probenauffangsystems zu empfehlen. Es würden sich z.B. mit Tenax gefüllte Sorptionsröhrchen anbieten, die einen deutlich geringeren Gegendruck als die mit Cyclohexan gefüllten Waschflaschen verursachen. So könnte die Problematik des unterschiedlichen Gegendrucks vermindert werden.

Automatische Gegendruckregelung – Es ist, mit einigem technischen Aufwand, möglich, den Gegendruck direkt hinter dem Zellausgang automatisch zu regulieren. Damit würde das Problem der vertikalen Druckausgleichsströmungen wegfallen.

Edelstahl statt Glas – Eine Substitution des bisher verwendeten Zellmaterials Glas, z.B. durch Edelstahl, würde die Dichtigkeit der Zelle deutlich erhöhen, da die beiden Zellhälften mit größerem Druck zusammengepresst werden könnten, ohne Glasbruch zu riskieren.

Abschließend muss jedoch festgestellt werden, dass eine handhabbare und zuverlässige DyGa-Zelle in der Praxis vermutlich nur mit großem Aufwand realisierbar ist; und auch dann ist sie nur für ein eingeschränktes Analytspektrum (Leichtflüchter) einsetzbar.

Im folgenden Abschnitt wird daher ein Alternativverfahren zur DyGa-Zelle getestet, das einfacher handhabbar erscheint und die gleichzeitige Simulation von Haut- und Umgebungstemperatur erlaubt.

4.3 Versuchskomplex III: 2D-Sorption an C18

Im Zuge der Untersuchungen zu den Stofftransportpfaden (siehe Abschnitt 4.1) wurde das Potential der C18-Disks zur Simulation des Expositionsszenarios „Boden auf Haut“ erkannt. Inwiefern es möglich ist, die Adsorption an dieser zweidimensionalen hydrophoben Oberfläche zur Bestimmung des dermal resorptionsverfügbaren Anteils bodengebundener Analyten zu nutzen, wird in den folgenden Abschnitten untersucht.

4.3.1 Funktionalität

Es wurde ein Versuchsaufbau entwickelt (siehe Abschnitt 3.6.1.1), der eine möglichst realitätsnahe Simulation der Expositionssituation „Boden auf Haut“ nachstellt. Dabei dienen C18-Disks als Adsorptionsmittel für die aus dem Boden diffundierenden Analyten sowie zur Simulation der Hautoberfläche¹⁰³ als Expositionsfläche. In einem ersten Versuch wurde die generelle Funktionalität des entwickelten Versuchsaufbaus überprüft.

Die Disks wurden von unten auf 32 °C temperiert (Hautoberflächentemperatur). Der Boden wurde, in der zu untersuchenden Korngrößenfraktion ($< 125 \mu\text{m}$), auf die Disks aufgetragen. Er war nach unten der 32 °C warmen Disk und nach oben der Umgebungstemperatur ausgesetzt. Die aus dem Boden desorbierten Analyten verflüchtigten sich, in Abhängigkeit von ihrem Dampfdruck (und der Umgebungstemperatur), einerseits in die umgebende Atmosphäre und diffundierten andererseits über den Luftpfad sowie über den direkten Kontaktpfad auf die C18-Disk, wo sie adsorbiert wurden. Nach verschiedenen Expositionszeiten wurde die Analytbeladung der C18-Disks ermittelt.¹⁰⁴ Die nach Versuchsende auf den C18-Disks detektierte Analytmasse wurde, gemäß Gleichung 3-16 in Abschnitt 3.6.2, auf die jeweils zu Versuchsbeginn applizierte, bodengebundene Analytmasse bezogen. Der sich daraus ergebende, an der C18-Disk adsorbierte Analytmassenanteil w_{C18} ist, in Abhängigkeit von der Expositionszeit, in Abbildung 26 dargestellt.

¹⁰³ Damit ist eher die Simulation der geometrischen Expositionssituation gemeint als die Simulation der Houteigenschaften.

¹⁰⁴ Versuchsdetails siehe Tabelle 9 in Kap. 3.6.3

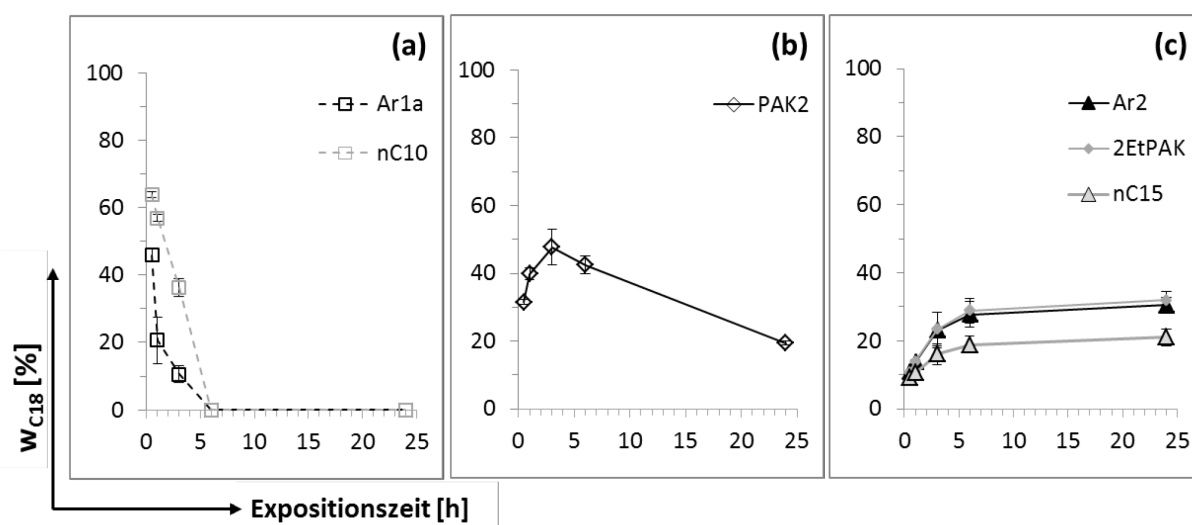


Abbildung 26 2D-Sorption an C18-Disks: Adsorbierter, prozentualer Analytmassenanteil w_{C18} in Abhängigkeit von der Expositionszeit (offenes System, $T = 32\text{ °C}$)
a) Gruppe 1 - Ar1a und nC10 (evaporationskontrolliert), **b)** PAK2,
c) Gruppe 2 - Ar2, 2EtPAK, nC15 (sorptionenkontrolliert)
 Gezeigt sind die Mittelwerte der Messwerte aus jeweils drei Parallelansätzen sowie die daraus ermittelten Standardabweichungen in Form von Fehlerbalken.

Werden die Ergebnisse der einzelnen Analyten qualitativ miteinander verglichen, werden zwei Gruppen sichtbar, die sich grundsätzlich in ihrem Kurvenverlauf unterscheiden und die deshalb im Folgenden getrennt voneinander betrachtet werden:

Gruppe 1 - Ar1a und nC10 (siehe Abbildung 26a)

Diese Gruppe weist einen abfallenden Kurvenverlauf auf, bei dem zum ersten Versuchszeitpunkt der höchste Wert gemessen wird und am Versuchsende keine Analyten mehr auf der C18-Disk nachzuweisen sind. Der an der C18-Disk adsorbierte Massenanteil von Ar1a sinkt dabei schneller ab als der von nC10, wobei der höchste erreichte adsorbierte Massenanteil von nC10 mit $64\% \pm 1\%$ höher ist als der von Ar1a mit $46\% \pm 2\%$. Nach 6 h sind keine Analyten mehr auf der C18-Disk nachzuweisen.

Gruppe 2 - Ar2, 2EtPAK und nC15 (siehe Abbildung 26c)

Die Massenanteile der Analyten Ar2, 2EtPAK und nC15 steigen über den gesamten Versuchszeitraum an. Dabei liegt der prozentuale, auf der C18-Disk adsorbierte Massenanteil für die beiden Analyten Ar2 und 2EtPAK zum ersten Probenahmezeitpunkt bei $11\% \pm 0,1\%$, die prozentuale Beladung von nC15 liegt zu diesem Zeitpunkt bei $9\% \pm 0,5\%$. Ab diesem Zeitpunkt steigen die Kurven von Ar2 und 2EtPAK steiler an als die vom schwerer flüchtigen nC15. Der zeitliche Verlauf der Massenanteile von Ar2 und 2EtPAK ist annähernd identisch. Zum Versuchsende nach 24 h liegt der höchste erreichte adsorbierte Massenanteil bei $31\% \pm 2\%$ für Ar2 und bei $32\% \pm 2\%$ für 2EtPAK. Der höchste erreichte Massenanteil für nC15 beträgt $21\% \pm 2\%$.

PAK2 (siehe Abbildung 26b) weist Merkmale beider Gruppen auf und wird daher im Folgenden als Einzelanalyt und getrennt von den Gruppen 1 und 2 betrachtet. Der adsorbierte Analytmassenanteil von PAK2 steigt zunächst bis zu einer Expositionszeit von 3 h an und fällt danach bis zur Auflösung der Versuchsansätze nach 24 h ab. Der höchste erreichte adsorbierte Analytmassenanteil liegt bei $48 \% \pm 5 \%$, bei Versuchsende sind noch $19 \% \pm 1 \%$ auf der C18-Disk nachzuweisen.

Es sind hauptsächlich zwei, sich überlagernde Prozesse, die zu diesen, in Abbildung 26 dargestellten, analytspezifischen Kurvenverläufen führen:

- 1) *Desorption* - die Desorption vom Boden und anschließende Adsorption an die C18-Disk.
Der kontinuierliche Prozess der Bodendesorption führt zu einem Anstieg der an der C18-Disk adsorbierten Analytmasse und damit zu einem ansteigenden Kurvenverlauf (siehe Abbildung 26c). Dieser Prozess dominiert bei Analyten der *Gruppe 2*, weshalb Ar2, 2EtPAK und nC15 im Folgenden als *sorptionskontrollierte* Analyten bezeichnet werden.
- 2) *Evaporation* - die Desorption von der C18-Disk und anschließende Verflüchtigung.
Abfallende Kurvenverläufe werden durch die Analytdesorption und Verflüchtigung von der C18-Disk verursacht. Diese kann so stark sein, dass sie die weiterhin kontinuierlich ablaufende Bodendesorption und anschließende Adsorption an der C18-Disk übersteigt, was letztlich in einem abfallenden Kurvenverlauf resultiert (siehe Abbildung 26a). Dieser Prozess dominiert bei Analyten der *Gruppe 1*, weshalb Ar1a und nC10 im Folgenden als *evaporationskontrollierte* Analyten bezeichnet werden.

Die in Abschnitt 4.1.1 gewonnenen Erkenntnisse zur Bedeutung des direkten Kontaktes für den Stofftransport können mit dem hier getesteten, offenen Versuchsaufbau anhand der Daten von nC10 untermauert werden: Mit den in Abbildung 26a gezeigten $64 \% \pm 1 \%$ erreicht nC10 nach 30 min Expositionszeit einen Wert, der deutlich über 50 % liegt¹⁰⁵.

Würde der Stofftransport ausschließlich durch Analytdiffusion über den Luftpfad ablaufen, wäre zu erwarten, dass maximal 50 % der vom Boden desorbierten Analytmasse auf die C18-Disk diffundieren¹⁰⁶. Werte über 50 % deuten auf das Vorhandensein eines weiteren Prozesses hin, der hier, zusammen mit den Ergebnissen aus Abschnitt 4.1.1, als Stofftransport über den direkten Kontakt des Bodens mit der Oberfläche der C18-Disk interpretiert werden kann.¹⁰⁷

¹⁰⁵ Es ist möglich, dass zu früheren Expositionszeitpunkten noch höhere Werte sowohl für nC10 als auch für Ar1a erreicht wurden. Auf Grund der gewählten Probennahmezeiten wurden diese jedoch nicht detektiert.

¹⁰⁶ Da Diffusion ein ungerichteter Prozess ist, der nur durch Unterschiede in der Analytkonzentration in der Umgebung beeinflusst wird, ist, mit der Annahme eines unten und oben jeweils maximalen Konzentrationsgradienten, eine symmetrische Verteilung (50 % auf die C18-Disk und 50 % in die Umgebungsluft) zu erwarten.

¹⁰⁷ Es gibt noch eine weitere Interpretationsmöglichkeit für Analytmassenanteile über 50 %, die im Anhang H vorgestellt und diskutiert wird. Für die weitere Interpretation der Versuchsergebnisse im Abschnitt 4.3 wird der dort vorgestellte Prozess nicht berücksichtigt.

Mit dem getesteten Versuchsaufbau wurden plausible und reproduzierbare Ergebnisse erzielt. Inwiefern aus den gewonnenen Daten die tatsächliche Höhe des dermal resorptionsverfügbaren Anteils abgeleitet werden kann, wird im folgenden Abschnitt erörtert.

4.3.2 Eignung zur Bestimmung der dermalen Resorptionsverfügbarkeit

Um beurteilen zu können, ob die auf den C18-Disks ermittelten Beladungen geeignet sind, den dermal resorptionsverfügbaren Anteil zu beschreiben, wird eine Modellvorstellung entwickelt, die die Stoffströme (in Form von Massenflussdichten) aus dem Boden auf die Haut, und analog auf die C18-Disk, beschreibt (siehe Abbildung 27).

4.3.2.1 Modellvorstellung

Abbildung 27 zeigt alle relevanten Analytmassenflussdichten j , von denen angenommen wird, dass sie die Zielgröße – die dermal resorptionsverfügbare Analyt-Flächenbeladung der Haut $^{DRV}q_H$ beeinflussen.

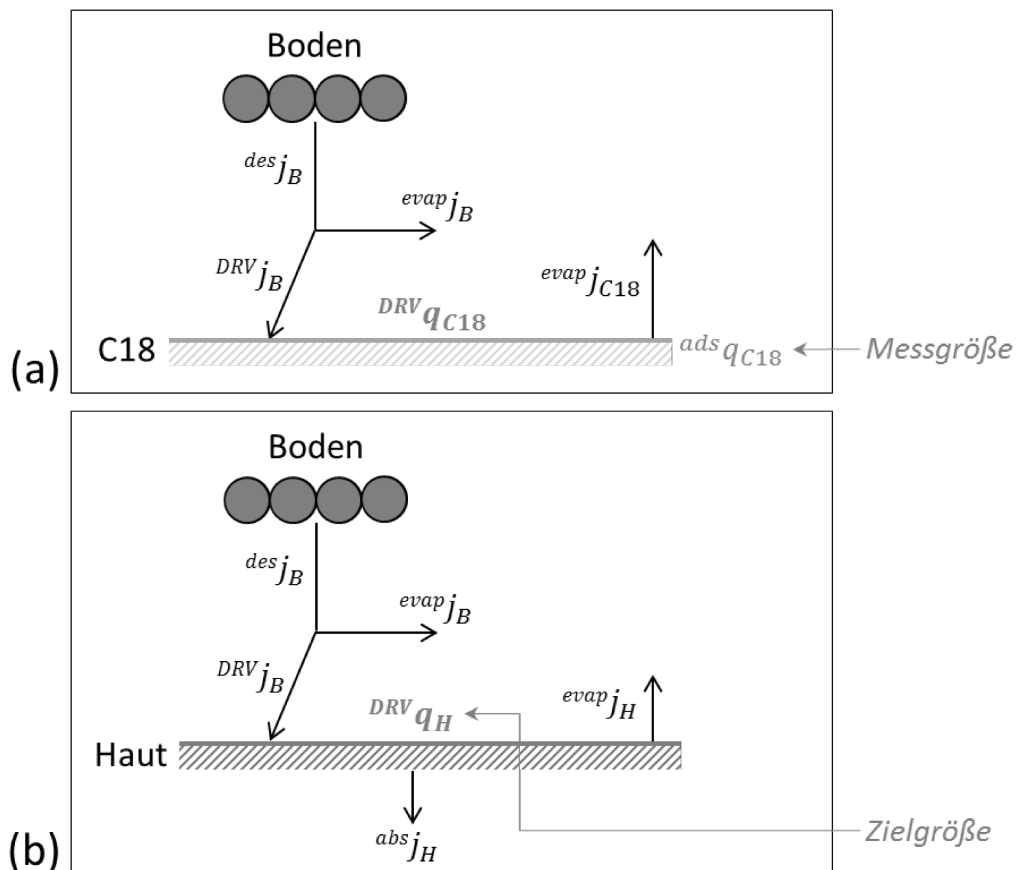


Abbildung 27 Stoffströme und Beladungen (Modellvorstellung)

a) bei der 2D-Sorption an C18 und b) auf der Haut

Symbole: j = Analytmassenflussdichte [$\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$], q = Analyt-Flächenbeladung [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]

Indizes: des = Desorption, evap = Evaporation, ads = Adsorption, abs = Absorption,

DRV = dermal resorptionsverfügbar, B = Boden, C18 = C18-Disk, H = Haut

Im Folgenden wird erläutert, inwiefern die Messgröße – die Analyt-Flächenbeladung $^{ads}q_{C18}$ – in der Lage ist, die Zielgröße $^{DRV}q_H$ widerzuspiegeln.

Dazu wird zuerst der Prozess der Analytdesorption aus dem Boden betrachtet. Die gesamte aus dem Boden desorbierende Analytmassenflussdichte $^{des}j_B$ teilt sich in zwei Teilströme: Ein Teilstrom, der sich in die Umgebungsluft verflüchtigt ($^{evap}j_B$) und ein zweiter Teilstrom, der auf die Haut- bzw. C18-Oberfläche gelangt und damit potentiell dermal resorptionsverfügbar ist ($^{DRV}j_B$):

$$^{des}j_B(t) = ^{evap}j_B(t) + ^{DRV}j_B(t) \quad (4-1)$$

Die Zielgröße – die dermal resorptionsverfügbare Beladung der Haut $^{DRV}q_H$ (siehe Abbildung 27b) – ergibt sich, gemäß Gleichung 4-2, aus der Bilanz der zuführenden Analytmassenflussdichte ($^{DRV}j_B$) abzüglich des Anteils, der sich, nachdem er die Hautoberfläche erreicht hat, in die Umgebungsluft verflüchtigt ($^{evap}j_H$) sowie des Anteils, der von der Haut absorbiert wird ($^{abs}j_H$). Da die Höhe der Analytmassenflussdichten nicht konstant, sondern von der Zeit abhängig sind, muss zur Berechnung von $^{DRV}q_{C18}$ zu einem bestimmten Zeitpunkt t_n das zeitliche Integral über diese Bilanz gebildet werden.

$$^{DRV}q_H(t_n) = \int_{t_0}^{t_n} \left(^{DRV}j_B(t) - ^{evap}j_H(t) - ^{abs}j_H(t) \right) \cdot dt \quad (4-2)$$

Analog dazu wird die theoretische, dermal resorptionsverfügbare Beladung der C18-Disk $^{DRV}q_{C18}$ (siehe Abbildung 27b) ermittelt, wobei dort der Prozess der dermalen Absorption entfällt:

$$^{DRV}q_{C18}(t_n) = \int_{t_0}^{t_n} \left(^{DRV}j_B(t) - ^{evap}j_{C18}(t) \right) \cdot dt \quad (4-3)$$

Die Messgröße $^{ads}q_{C18}$ (siehe Abbildung 27a) kann ebenfalls mit Gleichung 4-3 beschrieben werden, so dass gilt:

$$^{DRV}q_{C18} \triangleq ^{ads}q_{C18} \quad (4-4)$$

Die im Versuch ermittelte Analyt-Flächenbeladung $^{ads}q_{C18}$ entspricht also der dermal resorptionsverfügbaren Flächenbeladung der C18-Disk $^{DRV}q_{C18}$. Inwiefern diese die Zielgröße – die resorptionsverfügbare Beladung der Haut $^{DRV}q_H$ – widerspiegelt, wird im Folgenden geprüft.

Dazu werden die einzelnen Terme der Gleichungen 4-2 und 4-3 verglichen:

- Die zuführende, *dermal resorptionsverfügbare Analytmassenflussdichte* $^{DRV}j_B$ ist in beiden Fällen jeweils gleich groß:

$$^{DVR}j_{B,C18} = ^{DVR}j_{B,H} \quad (4-5)$$

- Die abführende *Evaporationsmassenflussdichte von der C18-Oberfläche* $^{evap}j_{C18}$ ist kleiner oder gleich der *Evaporationsmassenflussdichte von der Hautoberfläche* $^{evap}j_H$:

$$^{evap}j_{C18} \leq ^{evap}j_H \quad (4-6)$$

Diese Annahme basiert auf Untersuchungen von Hu & Aitken (2012), die davon ausgehen, dass die C18-Disks bessere Sorptionseigenschaften für die von ihnen untersuchte Stoffgruppe der PAK aufweisen, als die Haut (siehe Fußnote 28 in Abschnitt 2.3.1). Eine stärkere Analytadsorption am C18 im Vergleich zur Haut hätte zur Folge, dass die auf der C18-Disk adsorbierten Analyten zu einem geringeren Anteil desorbieren und evaporieren würden, als das bei Haut der Fall wäre. Dies gilt nur unter der Voraussetzung, dass die Adsorptionskapazität der C18-Disks groß genug ist, um den gesamten zuführenden, dermal resorptionsverfügbaren Analytmassenstrom aus dem Boden komplett zu adsorbieren, wovon im Anwendungsbereich dieser Arbeit ausgegangen werden kann.¹⁰⁸

- Die *absorbierte Analytmassenflussdichte* $^{abs}j_H$ ist nur im Szenario mit Haut relevant (siehe Abbildung 27 und Gleichung 4-2). Ist sie klein genug im Vergleich zu $^{evap}j_H$, folgt aus Gleichung 4-6:

$$^{evap}j_{C18} \leq (^{evap}j_H + ^{abs}j_H) \quad (4-7)$$

Aus den Gleichungen 4-2 und 4-3 kann, unter Annahme der Gültigkeit von 4-5, 4-6 und 4-7¹⁰⁹, geschlussfolgert werden, dass die theoretische, dermal resorptionsverfügbare Beladung der C18-Disk $^{DRV}q_{C18}$ mindestens genau so groß ist, wie die der Haut $^{DRV}q_H$:

$$^{DRV}q_{C18} \geq ^{DRV}q_H \quad (4-8)$$

¹⁰⁸ Hu & Aitken (2012) haben für die von ihnen untersuchte Substanzklasse der PAK nachgewiesen, dass die C18-Disks als unendliche Stoffsenke fungieren. Sie untersuchten dabei Analyt-Flächenbeladungen bis zu 78 µg/cm² (Summe aller PAK). Die Flächenbeladungen in der vorliegenden Arbeit liegen bei max. 28 µg/cm² (Summe aller MKW). Es kann davon ausgegangen werden, dass die Sorptionsneigung von MKW an C18 mindestens genau so hoch ist, wie die von PAK an C18. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass die verwendeten C18-Disks im untersuchten Konzentrationsbereich mit hoher Wahrscheinlichkeit ebenfalls als unendliche Stoffsenke fungieren und in der Lage sind, den gesamten dermal resorptionsverfügbaren Analytmassenstrom aus dem Boden komplett zu adsorbieren.

¹⁰⁹ Die in Gleichung 4-7 getroffene Annahme bedarf einer tiefergehenden Diskussion. Sie wird in Abschnitt 4.3.2.2 (Punkt 2) gesondert betrachtet und ihre Gültigkeit erörtert.

Diese Aussage gilt nur für ansteigende Beladungsverläufe ($j_{C18}^{evap} < j_B^{DRV}$; siehe Abbildung 26c) und setzt die Gültigkeit der in Gleichung 4-7 getroffenen Annahme voraus. Beide Punkte werden im folgenden Abschnitt 4.3.2.2 detailliert erörtert.

4.3.2.2 Einschränkungen

Bevor, auf Grundlage von Gleichung 4-8, Aussagen zur Höhe der resorptionsverfügbaren Analyt-Flächenbeladung auf der Haut q_H^{DRV} bzw. zum prozentualen dermal resorptionsverfügbaren Analytmassenanteil w^{DRV} (siehe Gleichung 2-22) in Abschnitt 2.3) getroffen werden können, müssen die folgenden beiden Punkte kritisch überprüft werden.

1. Abfallende Beladungsverläufe

Gleichung 4-8 gilt nur für ansteigende Beladungsverläufe ($j_{C18}^{evap} < j_B^{DRV}$; siehe Abbildung 26c). Sie gilt nicht für abfallende Beladungsverläufe ($j_{C18}^{evap} > j_B^{DRV}$; siehe Abbildung 26a), wie ihn die evaporationskontrollierten Analyten aufweisen. Für diesen Fall würde die dermal resorptionsverfügbare Flächenbeladung der Haut q_H^{DRV} durch die auf den C18-Disks ermittelte Beladung q_{C18}^{ads} unterschätzt werden, wie folgendes Beispiel verdeutlicht:

Der Analyt nC10 (n-Decan) weist, als Vertreter aus der Gruppe der evaporationskontrollierten Analyten, einen abfallenden Beladungsverlauf auf (siehe Abbildung 26a in Abschnitt 4.3.1). Nach einer Expositionszeit von 6 h ist $q_{C18}^{ads} = 0$. Würde zu diesem (oder einem späteren) Zeitpunkt von q_{C18}^{ads} auf die Höhe von q_H^{DRV} geschlossen werden, würde, fälschlicherweise, geschlussfolgert werden, dass kein Analyt dermal resorptionsverfügbar ist. Aus Abbildung 26a ist jedoch ersichtlich, dass für Expositionszeiten $t < 6$ h Analyt-Flächenbeladungen deutlich über Null ($q_{C18}^{ads} > 0$) ermittelt wurden, so dass es in diesem Zeitraum durchaus dermal resorptionsverfügbare Analytmassenanteile ($q_H^{DRV} > 0$) gegeben hat. Es ist also davon auszugehen, dass der dermale Absorptionsmassenstrom j_H^{abs} für den vorliegenden Fall größer als Null war.

Für die evaporationskontrollierten Analyten muss die Probenahme demzufolge deutlich früher und mit einer höheren Zeitauflösung erfolgen, damit der Anstieg der Beladung detektiert und Gleichung 4-8 angewendet werden kann.

2. Evaporations-/Absorptionsverhältnis χ

In diesem Absatz wird der Gültigkeitsbereich der in Gleichung 4-7 getroffenen Annahme $j_{C18}^{evap} \leq (j_H^{evap} + j_H^{abs})$ überprüft.

Im realen Expositionsszenario „Boden auf Haut“ wird, gemäß Gleichung 4-2, die resorptionsverfügbare Beladung auf der Hautoberfläche q_H^{DRV} sowohl durch die Evaporationsmassenflussdichte j_H^{evap} als auch durch die simultan auftretende dermale Absorptionsmassenflussdichte j_H^{abs} reduziert. Dieser Absorptionsmassenstrom kann, wenn

er groß genug im Vergleich zum Evaporationsmassenstrom ist, diesen soweit reduzieren, dass die Gültigkeit der in Gleichung 4-7 getroffenen Annahme nicht mehr gegeben ist. Damit würde auch Gleichung 4-8 ihre Gültigkeit verlieren, da die Gefahr bestünde, dass $^{DRV}q_{C18}$ die dermal resorptionsverfügbare Beladung $^{DRV}q_H$ unterschätzen würde.

Zur Abschätzung, ob der dermale Absorptionsmassenstrom hoch genug ist, um den Evaporationsmassenstrom von der Haut deutlich zu reduzieren, wird der Parameter χ (definiert nach Kasting & Miller (2006), siehe Abschnitt 2.2.3.3) herangezogen. χ beschreibt das analyt- und temperaturspezifische Verhältnis der Evaporation zur dermalen Absorption und kann z.B. mit Hilfe des FDSP-Calculators (Fedorowitz et al. 2011), siehe Abschnitte 2.2.5.3 und 3.8) berechnet werden. Ist χ hinreichend hoch¹¹⁰, kann die in Gleichung 4-7 getroffene Annahme $^{evap}j_{C18} \leq (^{evap}j_H + ^{abs}j_H)$ als gültig betrachtet und $^{ads}q_{C18}$ als Maß zur Abschätzung der $^{DRV}q_H$ genutzt werden.

Die, mit Hilfe des FDSP-Calculators, berechneten χ -Werte für die sechs im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Analyten und für jeweils drei verschiedene Temperaturen sind in Abbildung 28 dargestellt.

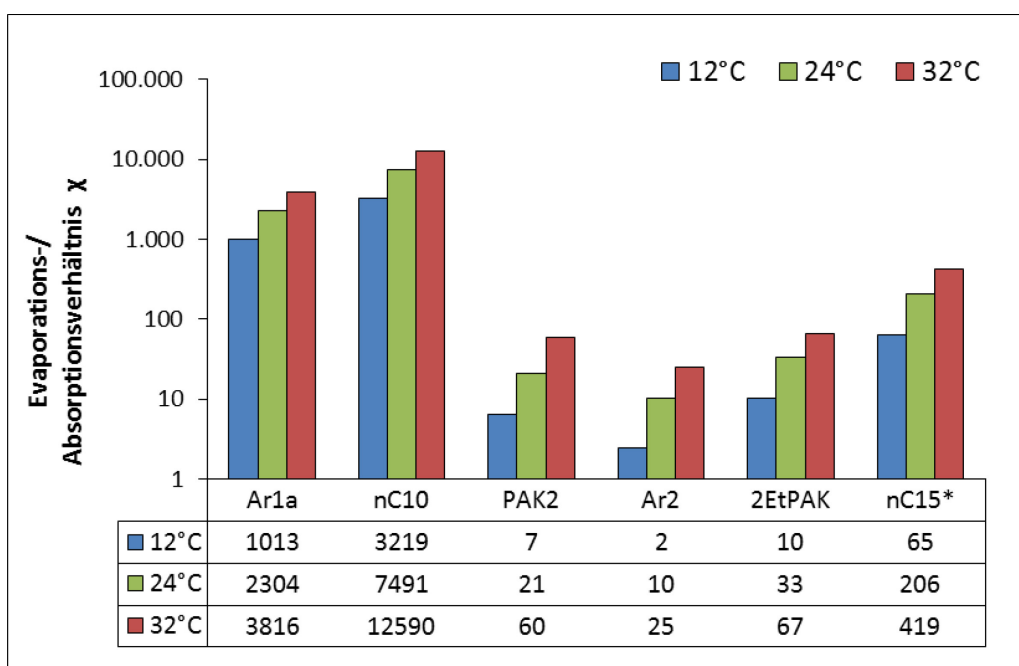


Abbildung 28 Evaporations-/Absorptions-Verhältnis χ in Abhängigkeit von der Temperatur
 berechnet mit dem FDSP-Calculator (Fedorowitz et al. 2011) auf Grundlage der mit EPI Suite berechneten Dampfdrücke $p_D(T)$; applizierte Analyt-Flächenbeladung jeweils $25 \mu\text{g}/\text{cm}^2$
 *Statt des für nC15 gültigen $\log K_{OW}$ -Wertes von 7,7 wurde mit einem $\log K_{OW}$ von 5,5 gerechnet. Für Werte oberhalb von $\log K_{OW} = 5,5$ kann keine Berechnung erfolgen, da sie außerhalb des Anwendungsbereichs des FDSP-Calculators liegen.

¹¹⁰ Als hinreichend hoch werden Werte von $\chi > 10$ erachtet, da sich dann die Analyten größtenteils von der Haut verflüchtigen (nach Kasting & Miller (2006), siehe auch Abschnitt 2.2.3.3).

Für alle Analyten ist, erwartungsgemäß, ein Anstieg von χ mit steigender Temperatur zu verzeichnen. Die evaporationskontrollierten Analyten Ar1a und nC10 weisen für alle untersuchten Temperaturen Werte von $\chi > 1000$ auf. Daraus folgt, dass die dermale Absorptionsmassenflussdichte $^{abs}_{j_H}$ so klein im Verhältnis zur Evaporationsmassenflussdichte $^{evap}_{j_H}$ ist, dass sie vernachlässigt werden kann und die gemäß Gleichung 4-7 getroffene Annahme $^{evap}_{j_{C18}} \leq (^{evap}_{j_H} + ^{abs}_{j_H})$ als gültig erachtet werden kann.

Für PAK2 und die sorptionskontrollierten Analyten Ar2, 2EtPAK und nC15 muss der Sachverhalt etwas differenzierter betrachtet werden. Es gibt Fälle bei denen $\chi \leq 10$ wird (rot markierte Werte in Abbildung 28). 10 ist, nach Kasting & Miller (2006), die Grenze zwischen moderat und hoch flüchtigen Stoffen. Analyten, bei denen $\chi > 10$ ist, werden sich größtenteils von der Haut verflüchtigen. Ist χ hingegen kleiner oder nur wenig größer als 10, ist die Gültigkeit der in Gleichung 4-7 getroffenen Annahme $^{evap}_{j_{C18}} \leq (^{evap}_{j_H} + ^{abs}_{j_H})$ anzuzweifeln. Aussagen bezüglich der Höhe der resorptionsverfügbaren Analyt-Flächenbeladung der Haut $^{DRV}_{q_H}$ bzw. des dermal resorptionsverfügbaren Anteils $^{DRV}_{w}$ können für diese Fälle nur mit Einschränkungen getroffen werden.

4.3.2.3 Schlussfolgerung

$^{DRV}_{q_{C18}}$ ist, gemäß Gleichung 4-8 und unter Beachtung der in Abschnitt 4.3.2.2 erörterten Einschränkungen, potentiell ein gutes Maß, um, im Rahmen eines worst-case-Szenarios, aus der Messgröße $^{ads}_{q_{C18}}$ die maximal resorptionsverfügbare Analyt-Flächenbeladung der Hautoberfläche $^{DRV}_{q_{H,max}}$ und daraus den maximal resorptionsverfügbaren Analytmassenanteil $^{DRV}_{w_{max}}$ abzuschätzen.

$^{DRV}_{w_{max}}$ wurde für alle untersuchten Analyten aus den in Abschnitt 4.3.1 vorgestellten Ergebnissen der 2D-Sorptionsversuche (siehe Abbildung 26) ermittelt. Die Resultate sind in Tabelle 12 zusammengestellt.

Tabelle 12 Maximaler prozentualer dermal resorptionsverfügbarer Analytmassenanteil $^{DRV}_{w_{max}}$ für verschiedene Expositionszeiten (t_1 – t_5) und $T = 32^\circ\text{C}$ (ermittelt aus den in Abschnitt 4.3.1 vorgestellten Ergebnissen zur 2D-Sorption an C18; vgl. Abbildung 26)

	$t_1 = 0,5 \text{ h}$	$t_2 = 1 \text{ h}$	$t_3 = 3 \text{ h}$	$t_4 = 6 \text{ h}$	$t_5 = 24 \text{ h}$
Ar1a	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
nC10	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
PAK2	32 %	40 %	48 %	n.b.	n.b.
Ar2	11 %	14 %	23 %	28 %	31 %
2EtPAK	11 %	14 %	23 %	29 %	32 %
nC15	9 %	11 %	16 %	19 %	21 %

n.b. = nicht bestimmbar (auf Grund von Einschränkung 1; siehe Abschnitt 4.3.2.2)

Basis für die Ermittlung von $^{DRV}w_{max}$ ist die Gültigkeit von Gleichung 4-8. Die dazu in Abschnitt 4.3.2.2 erörterten Einschränkungen wurden vor der Berechnung von $^{DRV}w_{max}$ überprüft.

Für alle untersuchten Analyten liegt ein ausreichend hohes Evaporations-/Absorptionsverhältnis χ vor.¹¹¹ Einschränkungen gibt es auf Grund fallender Beladungsverläufe, die für die evaporationskontrollierten Analyten gefunden wurden:

- Für Ar1a und nC10¹¹² können keine Aussagen über die Höhe des maximal dermal resorptionsverfügbaren Anteils $^{DRV}w_{max}$ getroffen werden.
- PAK2¹¹³ weist, nach Ablauf einer Expositionszeit von 3 h, einen abfallenden Beladungsverlauf auf. Deshalb kann $^{DRV}w_{max}$ für Expositionszeiten > 3 h nicht ermittelt werden.

Bis zur einer Expositionszeit von 3 h weist PAK2 einen ansteigenden Beladungsverlauf auf. Gemäß der ermittelten $^{DRV}w_{max}$ -Werte stehen maximal 48 % der applizierten, bodengebundenen Analytmasse zur dermalen Resorption zur Verfügung.

Die sorptionskontrollierten Analyten Ar2, 2EtPAK und nC15¹¹⁴ weisen alle über den gesamten Expositionszeitraum einen steigenden Beladungsverlauf auf. Für sie wurde ein maximaler dermal resorptionsverfügbare Anteil von 32 % der applizierten, bodengebundenen Analytmasse ermittelt.

Prinzipiell scheint die 2D-Sorption an C18-Disk ein geeignetes Verfahren zu sein, den maximal dermal resorptionsverfügbaren Anteil zu ermitteln. Ob dabei auch der Einfluss der Umgebungstemperatur, als eine wichtige Einflussgröße auf die Höhe der Evaporation und damit auch auf die Höhe des dermal resorptionsverfügbaren Anteils, berücksichtigt werden kann, wird im folgenden Abschnitt 4.3.3 untersucht.

¹¹¹ als ausreichend hoch werden Werte von $\chi > 10$ erachtet (siehe Abschnitt 4.3.2.2, Abbildung 28, für T = 32 °C)

¹¹² siehe Abbildung 26a in Abschnitt 4.3.1

¹¹³ siehe Abbildung 26b in Abschnitt 4.3.1

¹¹⁴ siehe Abbildung 26c in Abschnitt 4.3.1

4.3.3 Einflussparameter Umgebungstemperatur

Um den Einfluss der Temperatur auf den maximal dermal resorptionsverfügbaren Anteil w_{\max}^{DRV} zu untersuchen, wurden Versuche bei unterschiedlicher Umgebungstemperatur durchgeführt. Zu diesem Zweck wurde der in Abschnitt 4.3.1 getestete Versuchsaufbau drei unterschiedlichen Umgebungstemperaturen ausgesetzt, wobei die Temperatur der Unterseite der C18-Disk während aller Versuche konstant bei 32 °C lag.¹¹⁵ Die Versuchsansätze wurden zu verschiedenen Zeitpunkten aufgelöst und die Analyt-Flächenbeladung der am C18 adsorbierte Analytmassenanteil w_{C18} (siehe Gleichung 3-16) zum jeweiligen Zeitpunkt ermittelt. Von w_{C18} kann, gemäß Gleichung 4-8, auf die Höhe des maximal dermal resorptionsverfügbaren Anteils w_{\max}^{DRV} geschlossen werden.¹¹⁶

Die Ergebnisse dienen der Überprüfung folgender Hypothese:

(H4) Mit Erhöhung der Umgebungstemperatur sinkt der maximal dermal resorptionsverfügbare Anteil w_{\max}^{DRV} .

Eine Temperaturerhöhung bewirkt sowohl eine erhöhte Desorption als auch eine erhöhte Evaporation. Mit der Annahme, dass der Prozess der Desorption im betrachteten Temperaturbereich weniger sensibel ist, als der Prozess der Evaporation, sinkt die w_{\max}^{DRV} mit Erhöhung der Temperatur.

Der Einfluss der Umgebungstemperatur auf die Höhe des maximal dermal resorptionsverfügbaren Analytmassenanteils w_{\max}^{DRV} wird in Abschnitt 4.3.3.1 untersucht; der Einfluss auf die Bodendesorption wird in Abschnitt 4.3.3.2 betrachtet.

¹¹⁵ Details zum Versuchsaufbau siehe Kapitel 3.6.1

¹¹⁶ Voraussetzung ist die Gültigkeit der in Abschnitt 4.3.2.2 erörterten Annahmen

4.3.3.1 Temperatureinfluss auf die dermale Resorptionsverfügbarkeit

Um die aufgestellte Hypothese zu überprüfen, wurden Versuche bei drei verschiedenen Umgebungstemperaturen (12 °C, 24 °C und 32 °C) durchgeführt.¹¹⁷ Die Ergebnisse der Temperaturversuche sind in Abbildung 29 zusammenfassend dargestellt.

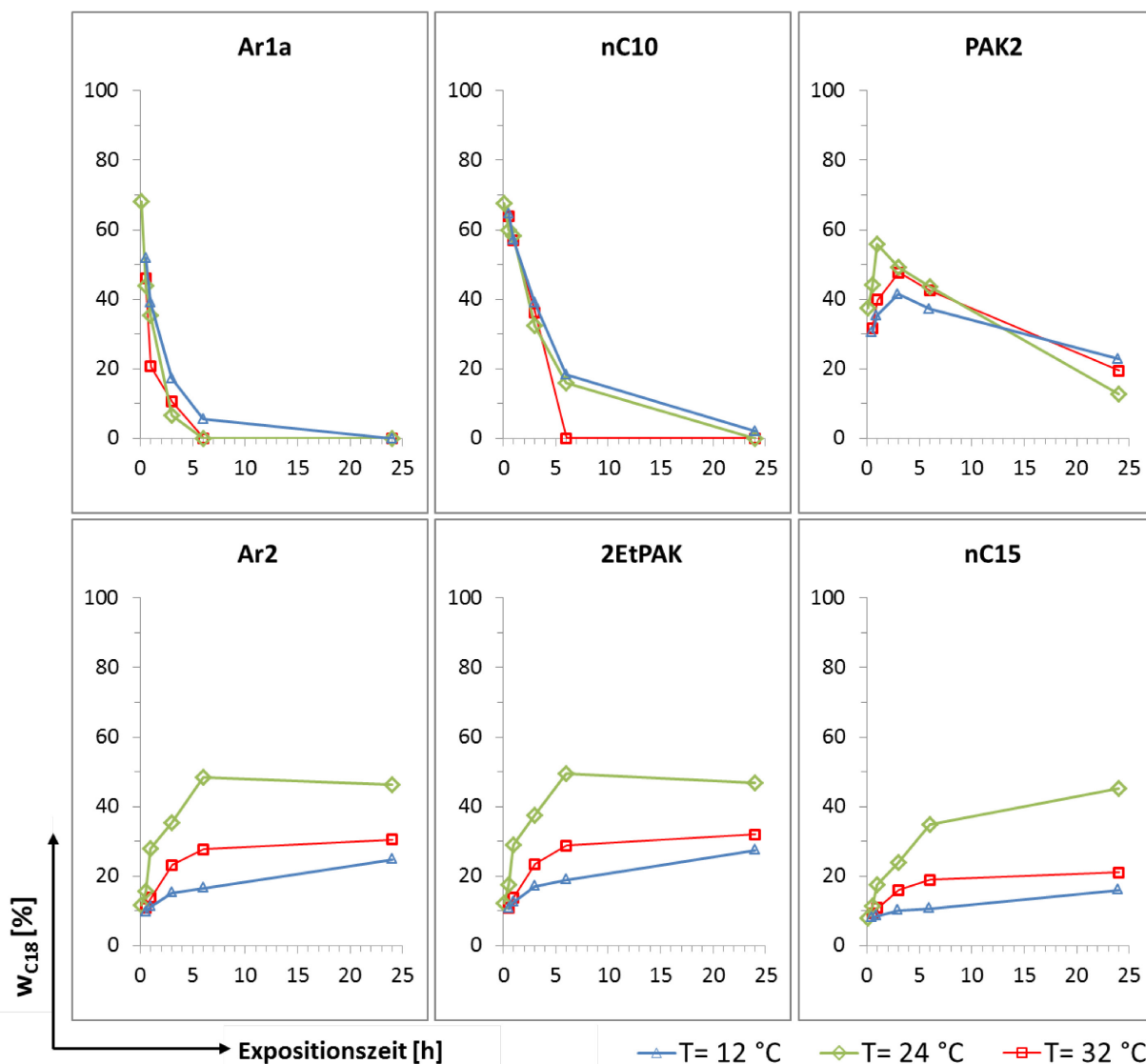


Abbildung 29 Temperatureinfluss auf die Höhe des dermal resorptionsverfügbaren Analytmassenanteils – dargestellt durch den am C18 adsorbierten prozentualen Analytmassenanteil w_{C18} im offenen System

w_{C18} ist, gemäß Gleichung 3-16, der am C18 adsorbierte, auf die applizierte bodengebundene Analytmasse bezogene, Analytmassenanteil.

Gezeigt sind die Mittelwerte der Messwerte aus jeweils drei Parallelansätzen. Auf die Darstellung von Fehlerbalken wird zu Gunsten der Übersichtlichkeit verzichtet; die Standardabweichungen der Mittelwerte sind dem Anhang (Tabelle 32 in Abschnitt J3) zu entnehmen.

¹¹⁷ Details zur Versuchsdurchführung siehe Kapitel 3.6.1.1

Die direkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse verschiedener Versuche wird ermöglicht, indem der an der C18-Disk adsorbierte Analytmassenanteil w_{C18} (bezogen auf die im applizierten Boden gebundene Analytmasse gemäß Gleichung 3-16 in Abschnitt 3.6.2) dargestellt wird.

Die untersuchten Analyten werden in die bereits benannten Gruppen (evaporations- und sorptionskontrollierte Analyten sowie PAK2) unterteilt und getrennt voneinander betrachtet.

Evaporationskontrollierte Analyten (Ar1a, nC10)

Die höchsten adsorbierten Analytmassenanteile w_{C18} für die evaporationskontrollierten Analyten wurden nach 5 min (bei 24 °C)¹¹⁸ ermittelt. Sie lagen für beide Analyten bei 68 %. Nach 30 min wiesen die beiden Analyten noch keine signifikanten Unterschiede in der Höhe ihrer adsorbierten Analytmassenanteile bei unterschiedlichen Temperaturen auf. Ar1a zeigte nach 3 h eine sichtbare Tendenz – ab diesem Zeitpunkt wurden in den Ansätzen, die bei 12 °C inkubiert wurden, höhere am C18 adsorbierte Analytmassenanteile w_{C18} ermittelt. Während Ar1a in den Ansätzen bei 32 °C und bei 24 °C bereits nach 6 h nicht mehr nachweisbar war, wurden nach 6 h bei 12 °C noch 5 % ermittelt.

Für den Analyten nC10 ließ sich erst nach 6 h ein signifikanter Unterschied zwischen den adsorbierten Analytmassenanteilen bei unterschiedlichen Temperaturen nachweisen. Der Analyt war nach 6 h bei 32 °C nicht mehr nachweisbar, während in den Ansätzen bei 12 °C und 24 °C noch 18 % und 16 % auf der C18-Disk ermittelt wurden. Ab diesem Zeitpunkt ist die Tendenz zu erkennen, dass die bei 12 °C ermittelten adsorbierten Analytmassenanteile höher waren als diejenigen, die bei 24 °C ermittelt wurden. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Zusammenfassen war für die evaporationskontrollierten Analyten also lediglich eine leichte Temperaturabhängigkeit zu erkennen, deren Trend die aufgestellte Hypothese bestätigt: Mit Erhöhung der Temperatur sinkt, bedingt durch eine erhöhte Evaporation, der am C18 adsorbierte Analytmassenanteil.¹¹⁹

PAK2

PAK2 zeigte für alle Temperaturen den bereits bei 32 °C festgestellten charakteristischen Kurvenverlauf: Nach einem anfänglichen Anstieg sinkt er bis zum Ende der Versuchszeit ab. Sein Maximum liegt für 24 °C nach 1 h deutlich höher (56 %) als bei 12 °C bzw. 32 °C (41 % bzw. 48 %), wo es erst nach 3 h auftrat.¹²⁰ Anschließend sanken die adsorbierten

¹¹⁸ Für die Versuche bei 12 °C und 32 °C lag der erste Probenahmezeitpunkt bei 30 min.

¹¹⁹ Ein Rückschluss auf den dermal resorptionsverfügbaren Anteil $w_{H, DRV}$, ist, auf Grund des fallenden Beladungsverlaufs, nicht möglich (vgl. Abschnitt 4.3.2.2).

¹²⁰ Es ist wahrscheinlich, dass das reale Beladungsmaximum zwischen 1 h und 3 h lag. Da in diesem Zeitintervall keine Probenahme erfolgte, konnte es nicht erfasst werden.

Analytmassenanteile bis zum Versuchsende nach 24 h unterschiedlich stark ab. Bei 24 °C wurde nach 24 h der niedrigste Wert erreicht (13 %), bei 12 °C der höchste (23 %).

PAK2 weist Merkmale beider Gruppen auf und stellt somit das Bindeglied zwischen ihnen dar. Deshalb werden hier nur kurz die Ergebnisse vorgestellt. Die anschließende Diskussion und Interpretation ist analog zu den beiden anderen Gruppen.

Sorptionskontrollierte Analyten (Ar2, 2EtPAK, nC15)

Die sorptionskontrollierten Analyten verhielten sich grundsätzlich anders. Für sie gilt, dass die adsorbierten Analytmassenanteile bei 24 °C über den gesamten Kurvenverlauf deutlich höher lagen, als bei 12 °C bzw. 32 °C. Bei einer Temperatur von 12 °C waren die adsorbierten Analytmassenanteile für diese Analyten über den gesamten Kurvenverlauf am kleinsten.

Die adsorbierten Analytmassenanteile der sorptionskontrollierten Analyten zeigen also eine deutliche Abhängigkeit von der Umgebungstemperatur, die ein klares Maximum bei 24 °C aufweist. Dies widerspricht der aufgestellten Hypothese, in der für eine steigende Temperatur eine erhöhte Verflüchtigung erwartet wurde, die zu einem geringeren am C18 adsorbierten Analytmassenanteil führen sollte. Der hier, bei einer Temperatursteigerung von 12 °C auf 24 °C, beobachtete erhöhte adsorbierte Analytmassenanteil kann nur mit einer im Verhältnis zur Evaporation noch höheren Bodendesorption erklärt werden.

Die Temperaturabhängigkeit der Bodendesorption wird deshalb im nächsten Abschnitt 4.3.3.2 genauer untersucht. Die aus den Ergebnissen dieses Abschnitts ermittelten maximalen dermal resorptionsverfügbaren Analytmassenanteile $^{DRV}w_{\max}$ sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

Tabelle 13 Maximaler prozentualer dermal resorptionsverfügbarer Analytmassenanteil $^{DRV}w_{max}$ für verschiedene Expositionszeiten (t_1 – t_5) und drei Temperaturen ($T = 12\text{ °C}$, 24 °C und 32 °C)
Die Daten stammen aus den in Abbildung 26 (Abschnitt 4.3.1) und Abbildung 29 (Abschnitt 4.3.3.1) vorgestellten Ergebnissen der 2D-Sorption an C18 im offenen System.

	T [°C]	$t_1 = 0,5\text{ h}$	$t_2 = 1\text{ h}$	$t_3 = 3\text{ h}$	$t_4 = 6\text{ h}$	$t_5 = 24\text{ h}$
Ar1a	12, 24, 32 °C	n.b.1	n.b.1	n.b.1	n.b.1	n.b.1
nC10	12, 24, 32 °C	n.b.1	n.b.1	n.b.1	n.b.1	n.b.1
PAK2	12 °C	n.b.2	n.b.2	n.b.2	n.b.1+2	n.b.1+2
	24 °C	44 %	56 %	n.b.1	n.b.1	n.b.1
	32 °C	32 %	40 %	48 %	n.b.1	n.b.1
Ar2	12 °C	n.b.2	n.b.2	n.b.2	n.b.2	n.b.2
	24 °C	16 % ^a	28 % ^a	35 % ^a	48 % ^a	46 % ^a
	32 °C	11 %	14 %	23 %	28 %	31 %
2EtPAK	12 °C	11 % ^a	13 % ^a	17 % ^a	19 % ^a	27 % ^a
	24 °C	17 %	29 %	37 %	50 %	47 %
	32 °C	11 %	14 %	23 %	29 %	32 %
nC15	12 °C	8 %	8 %	10 %	11 %	16 %
	24 °C	12 %	18 %	24 %	35 %	45 %
	32 °C	9 %	11 %	16 %	19 %	21 %

n.b.1 = nicht bestimmbar auf Grund von Einschränkung 1 (abfallende Beladungsverläufe, siehe Abschnitt 4.3.2.2)

n.b.2 = nicht bestimmbar auf Grund von Einschränkung 2 ($\chi < 10$, siehe Abschnitt 4.3.2.2)

^a eingeschränkt gültig ($\chi = 10$, siehe Abschnitt 4.3.2.2)

4.3.3.2 Temperatureinfluss auf die Bodendesorption

Zur Untersuchung des Temperatureinflusses auf die Bodendesorption wurde, neben dem bisher verwendeten offenen System, nun auch die 2D-Sorption an C18 im geschlossenen System (siehe Abschnitt 3.6.1.2) für die jeweils zu untersuchenden Temperaturen getestet. Bei diesen Versuchen war es nicht möglich, nur die Umgebungstemperatur zu variieren und die Hautoberflächentemperatur von 32 °C konstant zu halten. Stattdessen nahm die C18-Disk die Temperatur der Umgebung an, was die Höhe ihrer Sorptionskapazität beeinflusste. Es wird jedoch angenommen, dass diese bei jeder untersuchten Temperatur höher ist, als der Desorptionsmassenstrom aus dem Boden. Die Gültigkeit dieser Annahme wird durch die hohen adsorbierten Analytmassenanteile¹²¹, die bei einer Temperatur von 32 °C¹²² erzielt wurden, unterstrichen (siehe Abbildung 30).

Die Ergebnisse der 2D-Sorptionsuntersuchungen an C18 im geschlossenen System sind, für die drei untersuchten Temperaturen 12 °C, 24 °C und 32 °C, in Abbildung 30 zusammenfassend dargestellt.

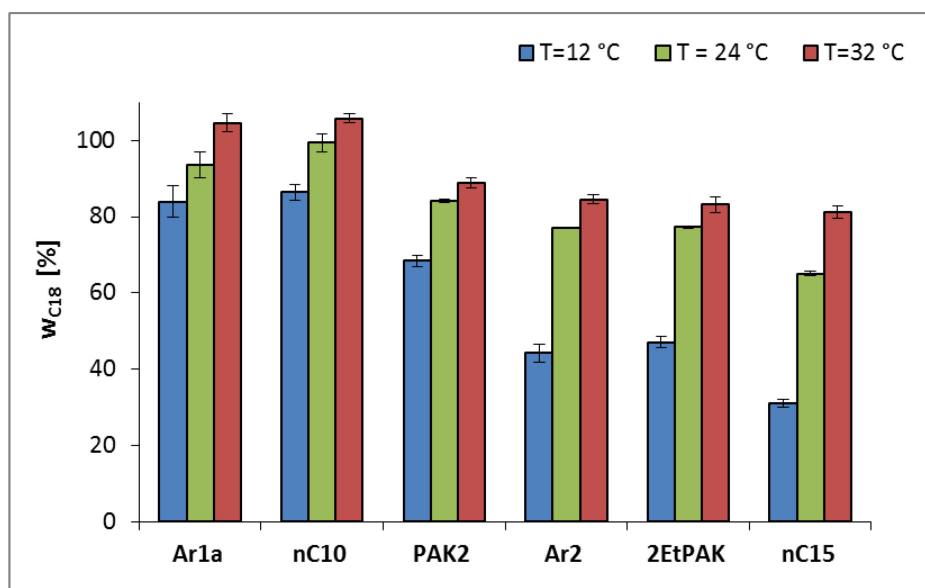


Abbildung 30 Temperatureinfluss auf die Bodendesorption – dargestellt durch den am C18 adsorbierten prozentualen Analytmassenanteil w_{C18} im geschlossenen System ($t = 24$ h)

w_{C18} ist, gemäß Gleichung 3-16, der am C18 adsorbierte, auf die applizierte bodengebundene Analytmasse bezogene, Analytmassenanteil.

Gezeigt sind die Mittelwerte der Messwerte aus jeweils drei Parallelansätzen sowie die daraus ermittelten Standardabweichungen in Form von Fehlerbalken.

¹²¹ Dabei wurden für Ar1a und nC10 sogar adsorbierte Analytmassenanteile von über 100 % (bezogen auf die mittels Flüssig-Extraktion im Ultraschallbad extrahierten Gehalte im applizierten Boden) ermittelt. Eine Erklärung liefert der, der Flüssig-Extraktion vorgelagerte, Verfahrensschritt „Verreiben des Bodens mit Na_2SO_4 “ (siehe 3.3.3). Dieser kann, insbesondere bei Leichtflüchtern, zu Verlusten und damit zu Minderbefunden führen.

¹²² 32 °C ist die höchste der drei untersuchten Temperaturen, bei der die geringste Sorptionskapazität der C18-Disks und der höchste Desorptionsmassenstrom aus dem Boden zu erwarten sind.

Es wird davon ausgegangen, dass die ermittelten adsorbierten Analytmassenanteile in ihrer Höhe der vom Boden desorbierten Analytmasse entsprechen. Der in der Gasphase des Versuchsansatzes befindliche Analytmassenanteil wird als vernachlässigbar klein betrachtet.¹²³

Mit steigender Temperatur wurden, erwartungsgemäß, für alle Analyten signifikant steigende adsorbierte Analytmassenanteile auf den C18-Disks ermittelt. Für die evaporationskontrollierten Analyten und PAK2 betrug die Differenz der am C18 adsorbierten Analytmassenanteile Δw_{C18} bei einem Temperatursprung von 12 °C auf 24 °C max. 16 % (PAK2), beim Sprung von 24 °C auf 32 °C max. 11 % (Ar1a).

Die sorptionskontrollierten Analyten verhielten sich im Bereich von 24–32 °C ähnlich wie die evaporationskontrollierten Analyten: Es war eine maximale Differenz Δw_{C18} von 16 % (nC15) zu verzeichnen. Wird der Temperaturbereich zwischen 12 °C und 24 °C betrachtet, werden deutliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen sichtbar: Die sorptionskontrollierten Analyten wiesen in diesem Bereich deutlich höhere Differenzen Δw_{C18} von 30–34 % auf.

Die Abhängigkeit der Bodendesorption von der Umgebungstemperatur scheint, vor allem im Bereich zwischen 12 und 24 °C, für die sorptionskontrollierten Analyten deutlich stärker ausgeprägt zu sein als für die evaporationskontrollierten Analyten (wie bereits in Abschnitt 4.3.3.1 vermutet wurde).

Die in Abschnitt 4.3.3.1 (Abbildung 29) beobachtete, unerwartete Steigerung der dermalen Resorptionsverfügbarkeit im Temperaturbereich von 12–24 °C, gefolgt von einem Absinken im Bereich von 24–32 °C kann auf die hohe Temperatursensitivität der Bodendesorption der sorptionskontrollierten Analyten zurückzuführen sein. Dies kann verdeutlicht werden, indem die Differenzen der Desorption und der Evaporation innerhalb der beiden Temperaturintervalle ΔT_1 (12–24 °C) und ΔT_2 (24–32 °C) betrachtet werden.

- Dabei kann die Höhe des *desorbierten Analytmassenanteils* ^{des}w direkt aus den am C18 adsorbierten Analytmassenanteilen w_{C18} der geschlossenen Ansätze ermittelt werden:

$$^{des}w \triangleq w_{C18}(\text{geschlossenes System}, t = 24 \text{ h}) \quad (4-9)$$

- Die Höhe des *gesamten evaporierten Analytmassenanteils* ^{evap}w wird aus der Differenz der am C18 adsorbierten Analytmassenanteile im offenen und geschlossenen System berechnet:

$$^{evap}w = ^{des}w - w_{C18}(\text{offenes System}, t = 24 \text{ h}) \quad (4-10)$$

¹²³ Indiz dafür sind wiederum die hohen ermittelten adsorbierten Analytmassenanteile insbesondere der Leichtflüchter (siehe Abbildung 30; vgl. auch Fußnoten 121 und 122).

- Die *Änderung des desorbierten Analytmassenanteils* $^{des}\Delta w$ mit steigender Temperatur wurde für die beiden Temperaturintervalle ΔT_1 (12–24 °C) und ΔT_2 (24–32 °C) folgendermaßen berechnet:

$$^{des}\Delta w(\Delta T_1) = ^{des}w(24\text{ °C}) - ^{des}w(12\text{ °C}) \text{ bzw.} \quad (4-11)$$

$$^{des}\Delta w(\Delta T_2) = ^{des}w(32\text{ °C}) - ^{des}w(24\text{ °C}) \quad (4-12)$$

- Analog dazu wurde die *Änderung des evaporierten Analytmassenanteils* $^{evap}\Delta w$ für die beiden Temperaturintervalle ΔT_1 (12–24 °C) und ΔT_2 (24–32 °C) berechnet:

$$^{evap}\Delta w(\Delta T_1) = ^{evap}w(24\text{ °C}) - ^{evap}w(12\text{ °C}) \text{ bzw.} \quad (4-13)$$

$$^{evap}\Delta w(\Delta T_2) = ^{evap}w(32\text{ °C}) - ^{evap}w(24\text{ °C}) \quad (4-14)$$

- Die *Änderung des dermal resorptionsverfügbaren Analytmassenanteils* $^{DRV}\Delta w$ in den beiden Temperaturintervallen ΔT_1 (12–24 °C) und ΔT_2 (24–32 °C) ergibt sich, auf Grundlage von Gleichung 4-1, jeweils aus der Differenz der Änderungen des desorbierten (Gleichungen 4-11 und 4-12) und des evaporierten (Gleichungen 4-13 und 4-14) Analytmassenanteils:

$$^{DRV}\Delta w(\Delta T_1) = ^{des}\Delta w(\Delta T_1) - ^{evap}\Delta w(\Delta T_1) \text{ bzw.} \quad (4-15)$$

$$^{DRV}\Delta w(\Delta T_2) = ^{des}\Delta w(\Delta T_2) - ^{evap}\Delta w(\Delta T_2) \quad (4-16)$$

Die Gleichungen 4-15 und 4-16 gelten nur für die sorptionskontrollierten Analyten Ar2, 2EtPAK und nC15¹²⁴ und auch für diese nur mit Einschränkungen¹²⁵.

Die so berechneten Änderungen des desorbierten, des evaporierten und des dermal resorptionsverfügbaren Analytmassenanteils ($^{des}\Delta w$, $^{evap}\Delta w$ und $^{DRV}\Delta w$) sind, getrennt für ΔT_1 und ΔT_2 , in Abbildung 31 dargestellt.

¹²⁴ Nur diese erfüllen die Voraussetzung der steigenden Beladungsverläufe (siehe Abschnitt 4.3.2.2).

¹²⁵ Für Ar2 wurde für eine Temperatur von 12 °C ein χ -Wert von 2 ermittelt (siehe Abbildung 28). Damit erfüllt es nicht die erforderlichen Voraussetzungen, um von der ermittelten Analyt-Flächenbeladungen an C18 ($^{ads}q_{C18}$) auf den dermal resorptionsverfügbaren Analytmassenanteil ^{DRV}w schließen zu können (siehe Abschnitt 4.3.2.2). Für 24 °C ist mit $\chi = 10$ diese Voraussetzung gerade erfüllt; auch diese Ergebnisse sind mit Vorsicht zu behandeln. Gleiches gilt für 2EtPAK, das bei 12 °C einen χ -Wert von 10 aufweist. Trotz dieser Einschränkungen sind die errechneten $^{DRV}\Delta w$ -Werte von Ar2 und 2EtPAK in Abbildung 31a dargestellt; sie sind jedoch eher qualitativ als quantitativ zu betrachten.

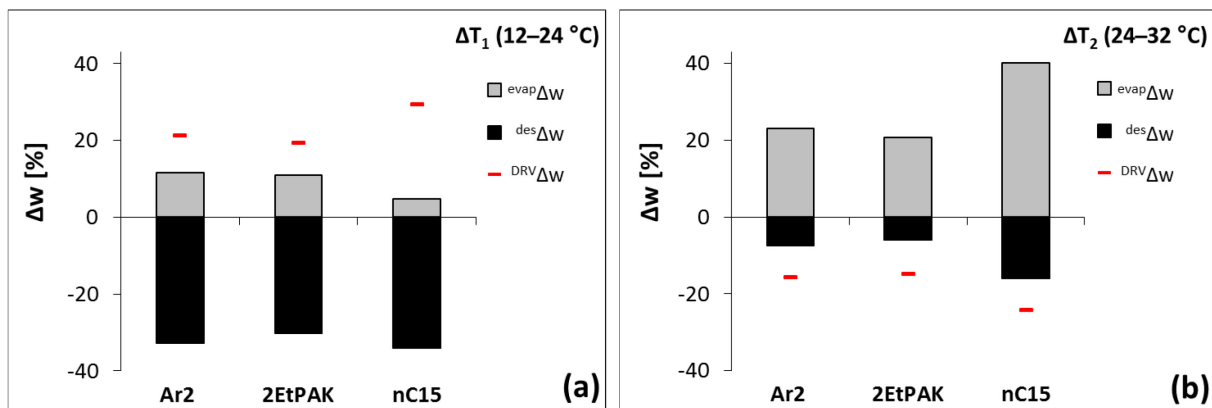


Abbildung 31 Änderung des desorbierten ($^{des}\Delta w$), des evaporierten ($^{evap}\Delta w$) und des dermal resorptionsverfügbaren ($^{DRV}\Delta w$) Analytmassenanteils der sorptionskontrollierten Analyten innerhalb der beiden Temperaturintervalle a) ΔT_1 (12–24 °C) und b) ΔT_2 (24–32 °C) nach $t = 24$ h

Bei einer Temperaturerhöhung von 12 °C auf 24 °C (Abbildung 31a) überwiegt für alle sorptionskontrollierten Analyten die Änderung des desorbierten Analytmassenanteils gegenüber der Änderung des evaporierten Analytmassenanteils. Bei einer weiteren Erhöhung der Temperatur von 24 °C auf 32 °C (Abbildung 31b) kehrt sich das Verhältnis um und der evaporierte Analytmassenanteil ist deutlich größer als der desorbierte Analytmassenanteil.

Demzufolge steigt der dermal resorptionsverfügbare Analytmassenanteil $^{DRV}\Delta w$ bei einer Temperaturerhöhung von 12 °C auf 24 °C (ΔT_1); bei einer weiteren Temperaturerhöhung von 24 °C auf 32 °C (ΔT_2) sinkt er. Diese Beobachtung ist konsistent mit den in Abbildung 29 (Abschnitt 4.3.3.1) dargestellten Beladungsverläufen im offenen System (für die sorptionskontrollierten Analyten bei $t = 24$ h) und führt zu der Schlussfolgerung, dass es offenbar Temperaturbereiche gibt, in denen der Prozess der Desorption sensibler auf eine Temperaturänderung reagiert als der Prozess der Evaporation. So ist es möglich und plausibel, dass eine Erhöhung der Temperatur zu einer Steigerung des dermal resorptionsverfügbaren Anteils führt.

Damit muss die Hypothese H4 für die sorptionskontrollierten Analyten eingeschränkt werden:

- In einem Temperaturbereich zwischen 12 °C und 24 °C wurde, entgegen der aufgestellten Hypothese, eine höhere Temperatursensibilität der Bodendesorption im Vergleich zur Evaporation beobachtet.
- Im Bereich zwischen 24 °C und 32 °C überwiegt jedoch, gemäß der aufgestellten Hypothese, die Evaporationssteigerung gegenüber dem erhöhten Desorptionsmassenstrom aus dem Boden, was zu einer Verringerung des dermal resorptionsverfügbaren Analytmassenanteils führt.

4.3.4 FDSP-Modellierung der dermalen Absorption

Nachdem in Abschnitt 4.3.2 die generelle Eignung der 2D-Sorption an C18 zur Ermittlung der dermalen Resorptionsverfügbarkeit diskutiert wurde, wird nun überprüft, ob bzw. inwiefern die gewonnenen Daten mit vorhandenen Instrumenten zur Risikoabschätzung der dermalen Absorption genutzt werden können. Am geeignetsten für diesen Zweck erscheint der Finite Dose Skin Permeation (FDSP)-Calculator (siehe Abschnitt 2.2.5.3 und 3.8) – eine aktuelle und frei verfügbare Software zur Berechnung der dermalen Absorption. Es werden sowohl die Eignung der ermittelten Daten als Inputparameter für den FDSP-Calculator als auch dessen Potential zur Simulation verschiedener Umgebungstemperaturen überprüft.

Prinzipiell ist die Berechnung der dermalen Absorption mit dem FDSP-Calculator auf Grundlage der experimentell gewonnenen Daten der 2D-Sorption an C18 sowohl aus dem offenen (siehe Abschnitt 4.3.2) als auch aus dem geschlossenen (siehe Abschnitt 4.3.3.2) System denkbar. Die beiden grundsätzlichen Wege zur Berechnung (Simulationsstrategien) sind in Abbildung 32 veranschaulicht.

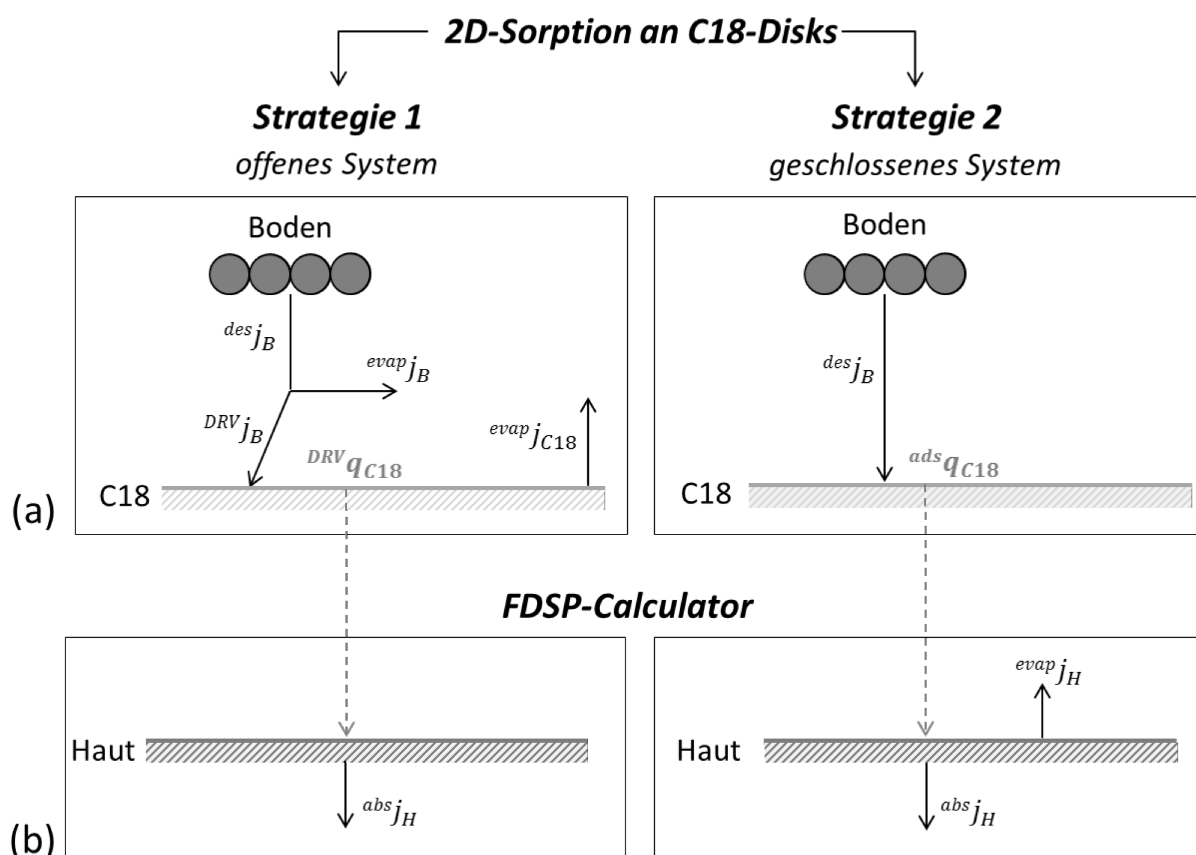


Abbildung 32 Simulationsstrategien zur Berechnung der dermalen Absorption aus den Daten der 2D-Sorption an C18 im offenen (Strategie 1) und geschlossenen System (Strategie 2)

a) experimentelle Datengeneration (2D-Sorption an C18)

b) Berechnung der dermalen Absorption (FDSP-Calculator)

Symbole: j = Analytmassenflussdichte [$\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$], q = Analyt-Flächenbeladung [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]

Indizes: des = Desorption, evap = Evaporation, ads = Adsorption, abs = Absorption,

DRV = dermal resorptionsverfügbar, B = Boden, C18 = C18-Disk, H = Haut

Es wurden zwei Strategien entwickelt, um die experimentell gewonnenen Daten mit dem FDSP-Calculator zu verknüpfen. Diese unterscheiden sich hauptsächlich im Umgang mit dem evaporierten Analytmassenanteil:

- In *Strategie 1* werden Evaporationsverluste experimentell erfasst¹²⁶ (offene Ansätze) und deshalb bei der Berechnung des dermal absorbierten Anteils nicht mehr berücksichtigt.
- In *Strategie 2* gibt es im experimentellen Teil keine Verluste durch Evaporation (geschlossene Ansätze); diese werden rein rechnerisch durch den FDSP-Calculator simuliert.

In den folgenden Absätzen werden die beiden Simulationsstrategien detailliert vorgestellt:

Strategie 1

Durch den Versuchsaufbau des offenen Systems (siehe Abschnitt 3.6.1.1) werden alle von der Haut (bzw. von der C18-Disk) wegführenden Analytmassenflussdichten (j_B^{evap} und j_{C18}^{evap}) experimentell berücksichtigt, so dass die gewonnenen Daten, unter Beachtung der in Abschnitt 4.3.2.2 genannten Einschränkungen, die maximal dermal resorptionsverfügbaren Analyt-Flächenbeladungen q_{C18}^{DRV} repräsentieren. q_{C18}^{DRV} kann direkt als Input für den FDSP-Calculator genutzt werden, der daraus die dermal absorbierte Analytmassenflussdichte j_H^{abs} berechnet. Da die Evaporationsmassenflussdichte von der Haut j_H^{evap} bereits experimentell, durch die Erfassung von j_{C18}^{evap} simuliert wurde, soll sie in der Berechnung von j_H^{abs} nicht berücksichtigt werden; dies wird durch die „Nicht-Eingabe“ des Dampfdrucks ($p_D = 0$) in den FDSP-Calculator realisiert.

Strategie 1 stellt somit ein *worst-case-Szenario für die dermale Absorption* dar, weil angenommen wird, dass der gesamte dermal resorptionsverfügbare Analytmassenanteil ohne weitere Verluste zur Absorption zur Verfügung steht.

Strategie 2

Im Versuchsaufbau des geschlossenen Systems (siehe Abschnitt 3.6.1.2) wird das Auftreten von Verlustmassenströmen komplett unterbunden, so dass die an der C18-Disk adsorbierte Analyt-Flächenbeladung q_{C18}^{ads} direkt der über die Expositionszeit vom Boden desorbierten Analytmasse entspricht. Unter der Annahme, dass die komplette Desorptionsmassenflussdichte j_B^{des} die Hautoberfläche erreicht, können diese Daten als Input für den FDSP-Calculator genutzt werden. Da in diesem Fall experimentell keine Evaporationsströme berücksichtigt wurden, erfolgt die Berechnung der Evaporationsmassenflussdichte von der Hautoberfläche j_H^{evap} automatisch durch den FDSP-Calculator. Der Evaporationsmassenflussdichte aus dem Boden j_B^{evap} findet in diesem Szenario keine Berücksichtigung.

¹²⁶ „Erfasst“ heißt in diesem Fall nicht, dass die Höhe der Evaporationsströme gemessen und quantifiziert wurde, sondern lediglich, dass sie stattgefunden haben.

Strategie 2 stellt demzufolge ein *worst-case Szenario für den dermal resorptionsverfügbaren Analytmassenanteil* dar, weil angenommen wird, dass der gesamte, vom Boden desorbierte Analytmassenanteil auf die Hautoberfläche gelangt und somit dermal resorptionsverfügbar ist.

Die beiden vorgestellten Strategien zur Berechnung des dermal absorbierten Analytmassenanteils (\triangleq Absorptionsfaktor AF^{127}) werden in den folgenden Abschnitten am Beispiel des Analyten 2EtPAK getestet. Die Analytauswahl erfolgte auf Grundlage der zuvor aufgestellten Kriterien (siehe Abschnitt 4.3.2.2), was die evaporationskontrollierten Analyten und PAK2 ausschließt, weil keine bzw. zu wenige Datenpunkte zur Beschreibung des Beladungsanstiegs vorhanden sind. PAK2 und Ar2 sind nicht geeignet, weil sie bei 12 °C χ -Werte kleiner 10 annehmen. nC15 wäre ein geeigneter Kandidat, überschreitet aber auf Grund seines hohen $\log K_{OW}$ -Wertes von 7,7 den Gültigkeitsbereich des FDSP-Calculators (der maximal mögliche Eingabewert für den $\log K_{OW}$ beträgt 5,5). Der im Folgenden betrachtete Analyt 2EtPAK erreicht χ -Werte von 10 (bei 12 °C) bis 68 (bei 32 °C), zeigt über den gesamten betrachteten Zeitraum einen ansteigenden Beladungsverlauf und liegt innerhalb des Gültigkeitsbereichs des FDSP-Calculators.

¹²⁷ Der Absorptionsfaktor AF, ist, gemäß Gleichung 2-13, das prozentuale Verhältnis der dermal absorbierten Analytmasse zur applizierten, bodengebundenen Analytmasse.

4.3.4.1 Statische Applikation

Die Berechnung von AF erfolgt gemäß der vorgestellten Simulationsstrategien (siehe Abbildung 32 in Abschnitt 4.3.4) sowie für die drei untersuchten Temperaturen 12 °C, 24 °C und 32 °C¹²⁸. Um eine direkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu erzielen, liegt allen Berechnungsszenarien eine fiktive applizierte, bodengebundene 2EtPAK-Flächenbeladung von $q_{2EtPAK}^{appl} = 5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ zu Grunde¹²⁹. Die gesamte, nach einer Expositionszeit von $t = 24 \text{ h}$ am C18 adsorbierte 2EtPAK-Flächenbeladungen ($\triangleq^{DRV} q_{C18}$ für Strategie 1 und $^{ads} q_{C18}$ für Strategie 2) werden auf einmal appliziert (= statische Applikation).

In Abbildung 33 sind sowohl die dermal resorptionsverfügbaren Analytmassenanteile $^{DRV} w$ (= Input, symbolisiert durch schwarze Balken), als auch die jeweils berechneten, dermal absorbierten Analytmassenanteile AF (= Output, symbolisiert durch farbige Säulen) nach einer Simulationsdauer von 30 h¹³⁰ und für jeweils drei Temperaturen dargestellt.

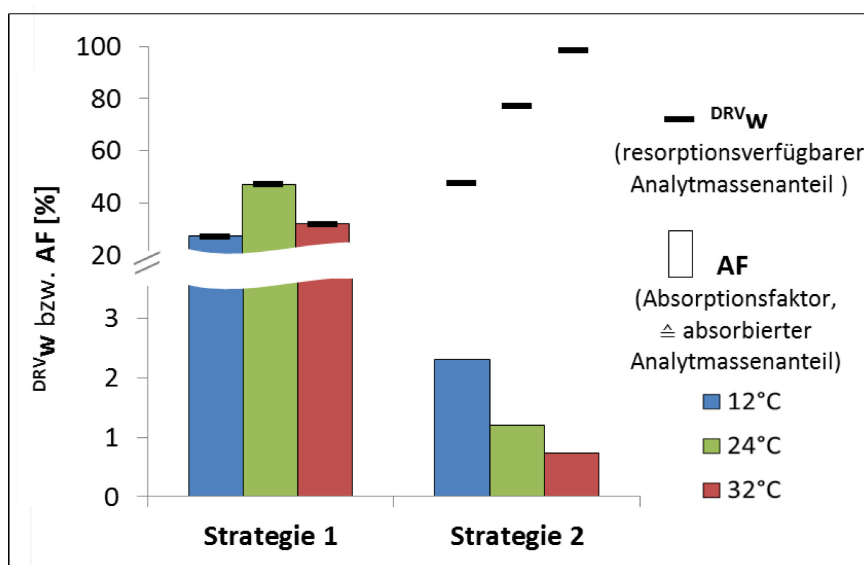


Abbildung 33 FDSP-Simulationsrechnung: Vergleich zweier Simulationsstrategien bei drei Temperaturen (T = 12 °C, 24 °C und 32 °C) am Beispiel von 2EtPAK

Expositionsbedingungen: $q_{2EtPAK}^{appl} = 5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ (bodengebunden), Expositionszeit 24 h

Simulationsbedingungen: statische Applikation, Simulationsdauer 30 h

Simulationsstrategien (siehe auch Abbildung 32):

Input Strategie 1: $^{DRV} q_{C18}$ (offenes System), Simulationsrechnung ohne Evaporation

Input Strategie 2: $^{ads} q_{C18}$ (geschlossenes System), Simulationsrechnung mit Evaporation

¹²⁸ Die FDSP-Berechnung des dermal absorbierbaren Analytmassenanteils bei verschiedenen Temperaturen wird durch Eingabe des Analytdampfdrucks p_0 bei der jeweils interessierenden Temperatur realisiert (siehe Tabelle 31 im Anhang J3).

¹²⁹ Die als Input verwendeten Analyt-Flächenbeladungen $^{ads} q_{C18}$ ($\triangleq^{DRV} q_{C18}$) wurden, gemäß Gleichung 3-17, aus w_{C18} (experimentell ermittelt) und $q_{2EtPAK}^{appl} = 5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ (fiktiver Wert, die realen Werte bewegen sich zwischen 2 und 6 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) errechnet.

¹³⁰ Da der Prozess der dermalen Absorption auch nach Entfernung des Bodens von der Hautoberfläche (nach 24 h) stattfindet (siehe Fußnote 12), wurde als Simulationszeit 30 h gewählt. Es kann davon ausgegangen werden, dass nach 30 h der Prozess der dermalen Absorption beendet ist (siehe Abbildung 34).

Die nach *Strategie 1* (offenes System) berechneten Absorptionsfaktoren AF sind in ihrer Höhe für alle Temperaturen mit den applizierten resorptionsverfügbaren Analytmassenteilen ^{DRV}w identisch. Offensichtlich ist die Absorptionskapazität der Haut höher als die applizierte Dosis, so dass die gesamte applizierte Analytmasse absorbiert wurde. Demzufolge wird AF_{max} bei einer Temperatur von 24 °C ermittelt und liegt bei 47 % der im Boden gebundenen Analytmasse.

Die nach *Strategie 2* (geschlossenes System) berechneten Absorptionsfaktoren AF fallen deutlich geringer aus. Das Maximum beträgt lediglich 2,3 % und wird bei einer Temperatur von 12 °C ermittelt.

Der Grund für diese deutlichen Unterschiede ist, dass bei der gegenwärtigen Betrachtung kinetische Aspekte der Bodendesorption und der dermalen Absorption vernachlässigt werden. Wird jedoch die zeitliche Abhängigkeit der dermalen Absorptionsmassenflussdichte betrachtet (siehe Abbildung 34), wird deutlich, dass die Absorption ein Prozess ist, der sich über einen Zeitraum von vielen Stunden erstrecken kann.

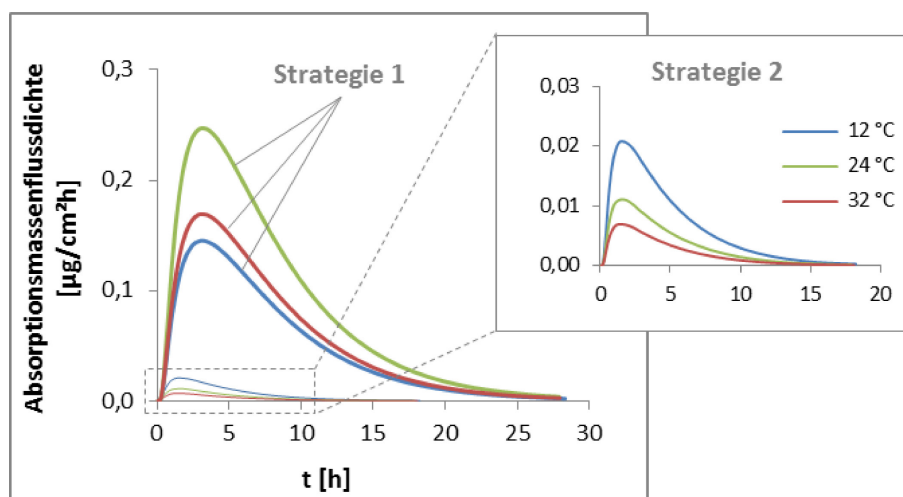


Abbildung 34 FDSP-Simulationsrechnung: Zeitlicher Verlauf der 2EtPAK-Absorptionsmassenflussdichten j bei drei verschiedenen Temperaturen ($T = 12\text{ °C}$, 24 °C und 32 °C)¹³¹

Expositionsbedingungen: $^{appl}q_{2EtPAK} = 5\text{ }\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (bodengebunden), Expositionszeit 24 h

Simulationsbedingungen: statische Applikation, Simulationsdauer 30 h

Simulationsstrategien (siehe auch Abbildung 32):

Input Strategie 1: $^{DRV}q_{C18}$ (offenes System), Simulationsrechnung ohne Evaporation

Input Strategie 2: $^{ads}q_{C18}$ (geschlossenes System), Simulationsrechnung mit Evaporation

Das Maximum der Absorptionsmassenflussdichte j_{max} wird bei allen betrachteten Temperaturen nach spätestens 4 h erreicht. Danach klingt die Absorption langsam ab, ist jedoch erst nach 28 h komplett abgeschlossen.

¹³¹ Die Daten zu Abbildung 34 sind der beiliegenden Daten-DVD (Anhang\4.3_Versuchskomplex III_2D-Sorption an C18 Datei Abb.34_2EtPAK-Absorptionsfluss_Strategie 1 und 2) zu entnehmen.

Der Berechnungsgrundlage von Strategie 1 folgend, findet keine Evaporation beim simulierten Prozess der dermalen Absorption statt, da alle Evaporationsmassenflüsse bereits experimentell stattgefunden haben. Das wäre eine zutreffende Annahme, wenn die gesamte, dermal resorptionsverfügbare Analyt-Flächenbeladung $^{DRV}q_{C18}$, sofort nach ihrer Applikation auf der Hautoberfläche absorbiert werden würde. Da dies ganz offensichtlich nicht der Fall ist (siehe Abbildung 34), müssen die bisher nach Strategie 1 ermittelten Absorptionsfaktoren AF um die nach der Applikation von $^{DRV}q_{C18}$ stattfindenden Evaporationsprozesse korrigiert werden. Hierfür gibt es zwei Optionen:

- χ -Korrektur: Durch Division des ermittelten Absorptionsfaktors AF^{132} durch χ (siehe Abbildung 28) wird das analyt- und temperaturspezifische Evaporations-/Absorptionsverhältnis berücksichtigt.
- FDSP-Korrektur: Bei der Berechnung des AF-Wertes mittels des FDSP-Calculators wird die Evaporation von der Haut berücksichtigt (durch Eingabe des analyt- und temperaturspezifischen Dampfdrucks p_D)

Diese beiden Korrekturvarianten wurden getestet. Die Ergebnisse sind den mit Strategie 1 und 2 berechneten, nicht korrigierten Werten, in Abbildung 35 gegenübergestellt.¹³³

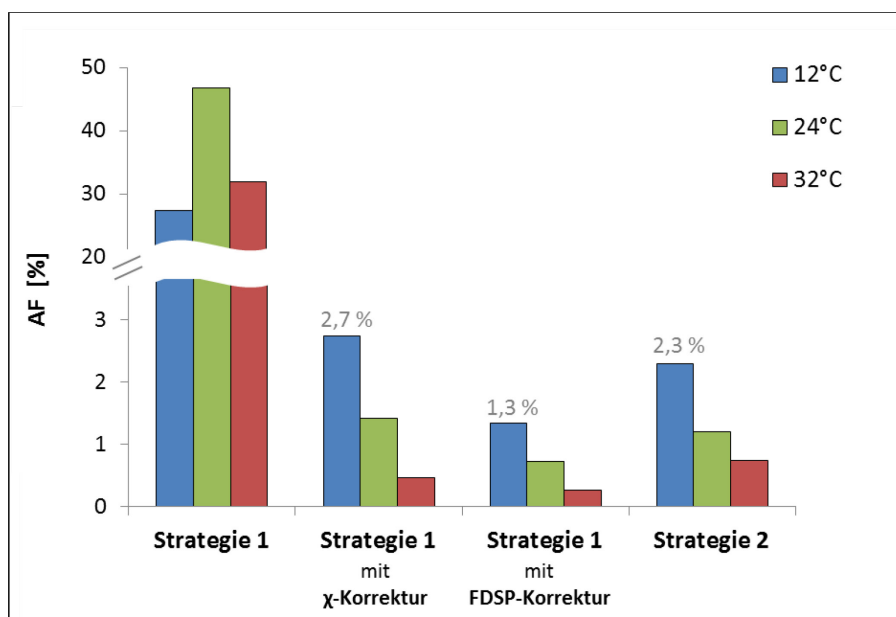


Abbildung 35 FDSP-Simulationsrechnung: Simulationsstrategien (Strategie 1 mit und ohne Korrekturen sowie Strategie 2) bei drei verschiedenen Temperaturen ($T = 12\text{ °C}$, 24 °C und 32 °C) am Beispiel von 2EtPAK

Expositionsbedingungen: $^{appl}q_{2EtPAK} = 5\text{ }\mu\text{g/cm}^2$ (bodengebunden), Expositionszeit 24 h
 Simulationsbedingungen: statische Applikation, Simulationsdauer 30 h

¹³² bzw. des ermittelten dermal resorptionsverfügbaren Analytmassenanteils ^{DRV}w (24h)

¹³³ Ein tabellarischer Überblick über alle FDSP-Simulationsszenarien ist im Anhang I1 zu finden. Die dazugehörigen FDSP-Output-Dateien befinden sich auf der beiliegenden DVD (Anhang\4.3_Versuchskomplex III_2D-Sorption an C18\FDSP).

Die nach Strategie 1 berechneten AF-Werte weisen nach der Korrektur eine sehr ähnliche Größenordnung wie die nach Strategie 2 berechneten Werte auf. Auch der Trend, dass bei höheren Temperaturen weniger absorbiert wird, stimmt überein. Die maximal ermittelten AF-Werte liegen jeweils bei 12 °C und belaufen sich auf:

- 2,7 % (Strategie 1 mit χ -Korrektur),
- 2,3 % (Strategie 2) und
- 1,3 % (Strategie 1 mit FDSP-Korrektur).

Der Grund, warum bei Anwendung von Strategie 1 mit χ -Korrektur für alle Temperaturen ca. doppelt so hohe Werte erreicht werden, wie bei der Anwendung von Strategie 1 mit FDSP-Korrektur liegt in der Be- bzw. Missachtung des kinetischen Verlaufs der Evaporation. Während die χ -Korrektur die applizierte Dosis zum Zeitpunkt der Probenaufgabe einmalig in einen absorbierten und in einen evaporierten Anteil aufteilt, erfolgt diese Aufteilung bei der FDSP-Korrektur kontinuierlich über die gesamte Absorptionszeit. Welche der getesteten Strategien die Realität am besten simuliert, wird in den folgenden Absätzen diskutiert.

Wird *Strategie 1* ohne jegliche Korrektur angewendet, überschätzt sie den dermal absorbierten Anteil bei Weitem, da die Evaporation von der Haut während des fast 28 h dauernden Absorptionsprozesses (siehe Abbildung 34) nicht berücksichtigt wird. Erfolgt diese Berücksichtigung der Evaporation mittels *FDSP-Korrektur*, besteht jedoch das Risiko, dass die dermale Absorption unterschätzt wird, da die zu Grunde liegende Annahme, dass die Evaporationsflussdichten von der C18-Disk j_{C18}^{evap} und von der Haut j_H^{evap} beide im vollen Umfang (und zeitlich versetzt) stattfinden, nicht realistisch ist und zu einer Überschätzung der auftretenden Evaporation führt.

Bei Anwendung von *Strategie 1 mit χ -Korrektur* wird der kinetische Aspekt der Evaporation zwar nicht berücksichtigt, es kann jedoch, wenn die Ergebnisse mit denen aus Strategie 2 verglichen werden, geschlossen werden, dass die Evaporation in diesem Fall eher unterschätzt wird. Dies lässt Strategie 1 mit χ -Korrektur zur Abschätzung von worst-case-Szenarien geeignet erscheinen.

Bei *Strategie 2* wird durch Applikation der im geschlossenen System ermittelten Analyt-Flächenbeladungen $^{ads}q_{C18}$ der dermal resorptionsverfügbare Analytmassenanteil ^{DRV}w deutlich überschätzt, da Verluste durch Evaporation (j_B^{evap} und j_{C18}^{evap}) nicht berücksichtigt werden und damit die gesamte aus dem Boden desorbierte Analytmasse zur dermalen Absorption zur Verfügung steht. Bei Expositionsszenarien mit bedeckten Applikationsflächen¹³⁴ bzw. zur Ermittlung eines worst-case-AF kann sie jedoch herangezogen werden.

Die Ergebnisse von Strategie 2 und Strategie 1 mit χ -Korrektur liegen für alle betrachteten Temperaturen dicht beieinander und stellen vermutlich, von allen untersuchten Strategien,

¹³⁴ z.B. Kleidung über kontaminierter Haut

die besten Annäherungen an die Realität dar. Das Risiko der Unterschätzung des Absorptionsfaktors AF kann ausgeschlossen werden¹³⁵. Kritisch zu betrachten ist die Tatsache, dass bei Strategie 1 mit χ -Korrektur kinetische Aspekte des Absorptionsprozesses außer Acht gelassen werden. Für keine der bisher untersuchten Strategien fanden kinetische Aspekte des Applikationsprozesses Beachtung. Inwiefern diese in der FDSP-Berechnung des Absorptionsfaktors AF berücksichtigt werden können und sollten, wird im folgenden Abschnitt 4.3.4.2 untersucht.

¹³⁵ Es besteht ein Restrisiko, das auf der FDSP-Berechnung basiert: Für hohe applizierte Analyt-Flächenbelastungen und für die Hautoberfläche schädigende Chemikalien besteht der Verdacht, dass der FDSP-Calculator zu geringe AF-Werte berechnet (siehe Abschnitt 2.2.5.3). Für kleine Analytdosierungen, wie sie hier am Beispiel von 2EtPAK simuliert werden, ist die Gefahr der Unterschätzung des AF durch den FDSP-Calculator jedoch als sehr gering einzuschätzen.

4.3.4.2 Dynamische Applikation

Ziel der Simulation einer dynamischen Applikation ist die Annäherung an einen realistischen Probenaufgabenverlauf, der von der Kinetik der Bodendesorption abhängig ist. Die Kinetik der Bodendesorption wurde sowohl für das offene¹³⁶ als auch für das geschlossene System experimentell untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sowie die auf Grundlage der Messwerte ermittelten exponentiellen Anpassungsfunktionen sind in Abbildung 36 dargestellt.

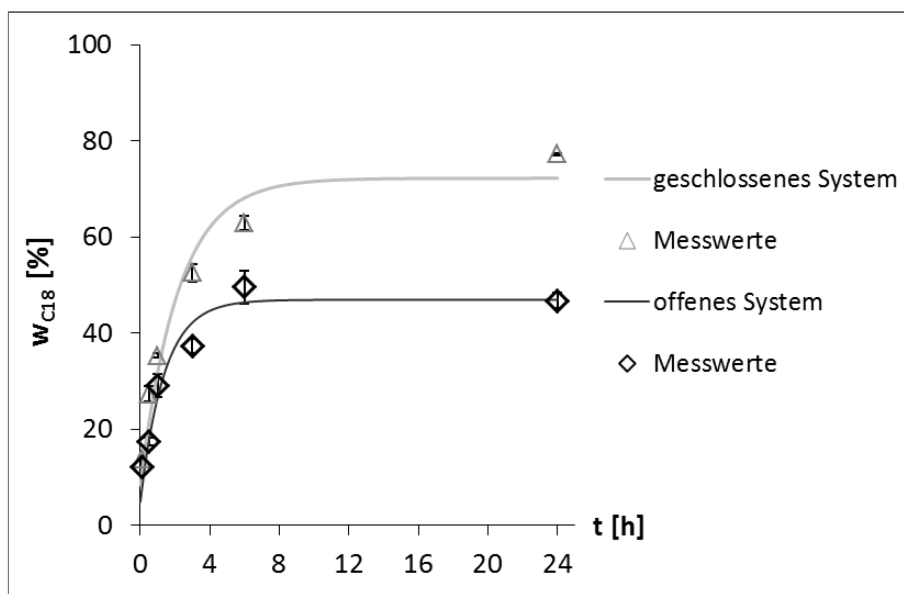


Abbildung 36 Prozentuale, am C18 adsorbierte 2EtPAK-Massenanteile (Messwerte) und exponentielle Anpassungen* für das offene und das geschlossene System der 2D-Sorption an C18
 Expositionsbedingungen: $q_{2EtPAK}^{appl} = 6,25 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ (bodengebunden, offenes System) bzw. $q_{2EtPAK}^{appl} = 5,2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ (bodengebunden, geschlossenes System), $T = 24 \text{ }^\circ\text{C}$, Expositionszeit 24 h
 Gezeigt sind die Mittelwerte der Messwerte aus jeweils drei Parallelansätzen sowie die daraus ermittelten Standardabweichungen in Form von Fehlerbalken.
 *Die Kenndaten der exponentiellen Anpassungen sind dem Anhang J3 (Tabelle 36) zu entnehmen.

Die in Abbildung 36 gezeigten exponentiellen Anpassungen wurden mit Origin 8 ermittelt und haben die Form:

$$y = A_1 \cdot e^{\left(\frac{-x}{t_1}\right)} + y_0 \quad (4-17)$$

Dabei sind $y = w_{C18}$ und $x = t$; bei y_0 , A_1 und t_1 handelt es sich um Anpassungsparameter der Funktion. Mit einem Bestimmtheitsmaß von $R^2 > 0,9$ (siehe Tabelle 36 im Anhang J3) wurden mit den ermittelten Funktionen, sowohl für das offene als auch für das geschlossene System, gute Anpassungen an die Messwerte erreicht. Kritisch zu betrachten ist, dass für einen

¹³⁶ Genau genommen wurde im offenen System nicht die Bodendesorptionskinetik, sondern die Kinetik des dermal resorptionsverfügbaren Analytmassenstroms auf die Haut (der von der Bodendesorptionskinetik abhängig ist) untersucht.

relativ langen Zeitraum (6–24 h) keine Messwerte zur Verfügung stehen, was der Anpassung in diesem Bereich der Kurve eine gewisse Unsicherheit verleiht.

Allerdings ist zur Klärung der hier zu untersuchenden Fragestellung (Ableitung der Kinetik der dermalen Analytapplikation aus der Bodendesorptionskinetik) eine zuverlässige Beschreibung des Kurvenverlaufs in der Anfangsphase der Exposition ($t < 6$ h) wesentlich bedeutsamer. In diesem Bereich ist die Messwertdichte deutlich größer und damit die Unsicherheit geringer, so dass die Verwendung der ermittelten Anpassungsfunktionen für die folgenden Berechnungen gerechtfertigt ist. Mit ihrer Hilfe können nun beliebig viele Datenpunkte zwischen den eigentlichen Messwerten generiert werden, die eine quasi-kontinuierliche Applikation des Analyten auf die Hautoberfläche simulieren. Dabei wird folgendermaßen verfahren:

- Zu n verschiedenen Zeitpunkten ($t_{1...n}$) werden aus den exponentiellen Anpassungen die am C18 adsorbierten prozentualen Analytmassenanteile $^{ads}w_{C18}(t_{1...n})$ berechnet.
- Die errechneten relativen Analytmassenanteile $^{ads}w_{C18}(t_{1...n})$ werden auf $5 \mu\text{g}/\text{cm}^2 = 100 \%$ normiert und in n normierte, absolute Analyt-Flächenbeladungen $q_{C18,norm}(t_{1...n})$ umgerechnet¹³⁷.
- Die normierte, absolute Analyt-Flächenbeladung zum Zeitpunkt t_1 $q_{C18,norm}(t_1)$ dient als FDSP-Input.
- Für die nächsten Zeitpunkte ($t_{2...n}$) wird zum jeweils interessierenden Zeitpunkt t_x der Beladungsanstieg $\Delta q_{C18,norm}(t_x)$ zum vorherigen Zeitpunkt t_{x-1} berechnet:

$$\Delta q_{C18,norm}(t_x) = q_{C18,norm}(t_x) - q_{C18,norm}(t_{x-1}) \quad (4-18)$$

- Dieser errechnete Beladungsanstieg $\Delta q_{C18,norm}$ zum Zeitpunkt t_x dient als Input für das FDSP „Multi-Dose/Removal-Setup-Szenario 0“ (siehe Abbildung 18 in Abschnitt 3.8), bei dem zu frei wählbaren Zeitpunkten beliebig viele weitere Analytapplikationen simuliert werden können.

Der Effekt der dynamischen Applikation (im Vergleich zur vorher betrachteten statischen Applikation) wird anhand der beiden Simulationsstrategien 1 mit χ -Korrektur und 2 am Beispiel von 2EtPAK bei 24°C ¹³⁸ untersucht.

¹³⁷ Dieser Schritt ist notwendig, um die direkte Vergleichbarkeit der beiden untersuchten Simulationsstrategien (Strategie 1 mit χ -Korrektur und Strategie 2) zu gewährleisten.

¹³⁸ Die Wahl der Untersuchungstemperatur von 24°C basiert auf folgenden Kriterien:

- Bei 24°C steht ein zusätzlicher Messpunkt bei $t = 5$ min zur Verfügung (bei 12°C und 32°C erfolgte die erste Messung erst nach 30 min).
- Im offenen System wurde bei 24°C der höchste dermal resorptionsverfügbare Anteil ^{DRV}w ermittelt.
- Der höchste AF wurde zwar für eine Temperatur von 12°C ermittelt, allerdings ist bei dieser Temperatur der χ -Wert von 2EtPAK mit 10 bedenklich klein (bei 24°C ist χ bereits 33).

In der folgenden Abbildung 37 ist die dermale Absorptionsmassenflussdichte nach einer Applikation von $5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 2EtPAK (bodengebunden) dargestellt. Es werden die Ergebnisse (AF-Werte) beider Simulationsstrategien¹³⁹ sowie die Applikationsform (statisch vs. dynamisch) miteinander verglichen.

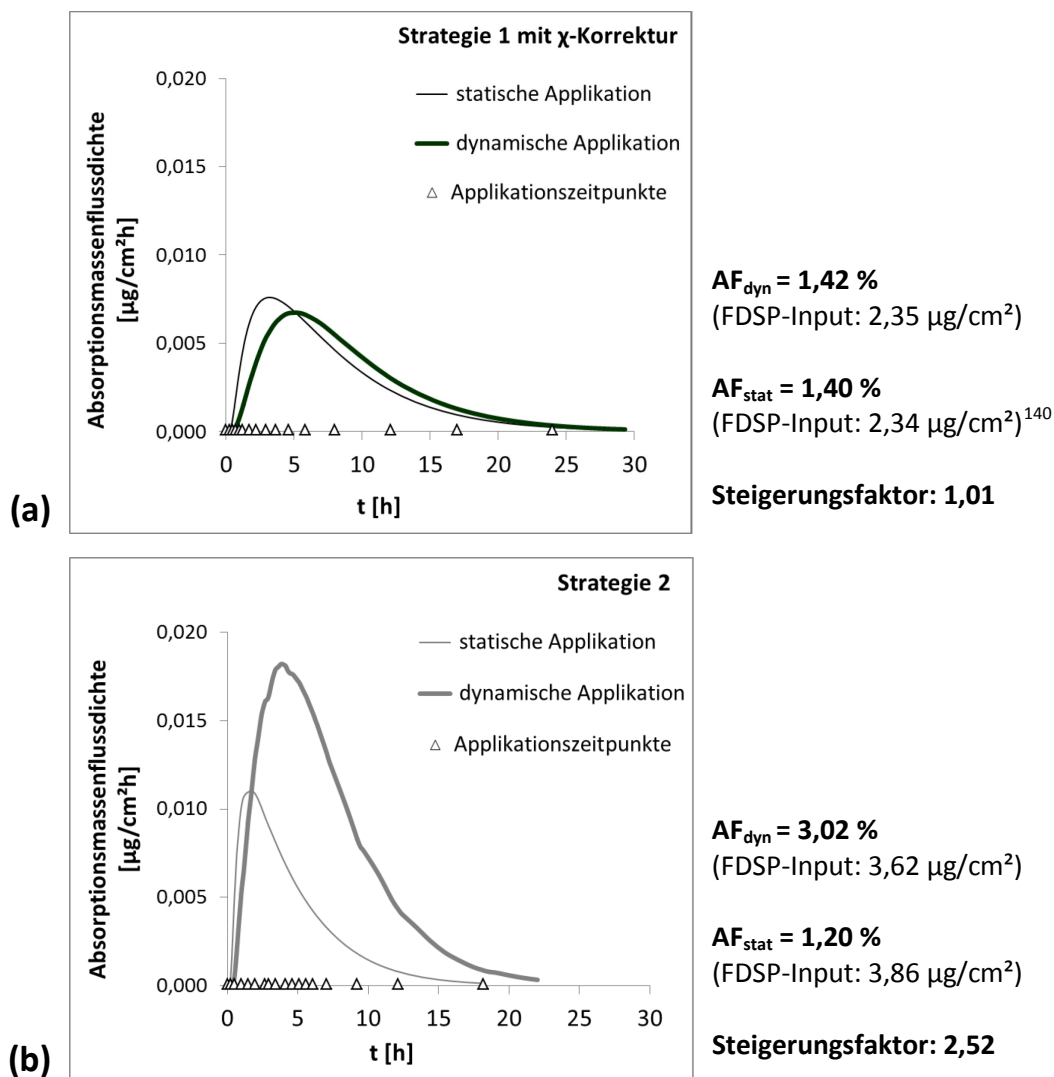


Abbildung 37 Dynamische vs. statische dermale Applikation am Beispiel von 2EtPAK bei $T = 24 \text{ }^\circ\text{C}$ (FDSP-Simulationsrechnung)¹⁴¹; a) Strategie 1 mit χ -Korrektur; b) Strategie 2
Expositionsbedingungen: $^{\text{appl}}q_{2\text{EtPAK}} = 5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ (bodengebunden), Expositionszeit 24 h

¹³⁹ Strategie 1 mit χ -Korrektur (Abbildung 37a) und Strategie 2 (Abbildung 37b)

¹⁴⁰ Unterschiede in der Höhe der applizierten Dosis kommen dadurch zustande, dass für die statische Applikation die exakten Messwerte verwendet wurden und für die dynamische Applikation die Daten aus der exponentiellen Anpassung. Diese beschreibt die Messwerte zwar gut, trifft sie jedoch nicht genau.

¹⁴¹ Die Daten zu Abbildung 37 sind der beiliegenden Daten-DVD (Anhang\4.3_Versuchskomplex III_2D-Sorption an C18 Datei Abb.37_2EtPAK_dyn. vs. stat. dermale Applikation) zu entnehmen.

Wird die statische (ein Applikationszeitpunkt) mit der dynamischen Applikation (16 Applikationszeitpunkte) für Strategie 1 mit χ -Korrektur verglichen, sind nur kleine Änderungen im Verlauf der Absorptionsmassenflussdichten erkennbar. Der Anstieg bei dynamischer Applikation ist etwas flacher, das Maximum geringfügig kleiner, dafür klingt die Kurve langsamer ab, so dass letztendlich für beide Applikationsformen nahezu gleich hohe AF-Werte von 1,40 %¹⁴² (statisch) bzw. 1,42 % (dynamisch) erreicht werden.

Dieses Ergebnis scheint bei näherer Betrachtung des Rechenprozesses plausibel: In beiden Fällen (sowohl statisch als auch dynamisch) wird die gesamte Menge, die appliziert wird, auch absorbiert. Erst danach findet die χ -Korrektur, zu jedem vom FDSP-Calculator berechneten Iterationsschritt¹⁴³, statt. Für die Berechnung von AF spielt es jedoch keine Rolle, ob der gesamte absorbierte Anteil einmal durch χ dividiert wird (statisch), oder ob Teilmengen des absorbierten Anteils jeweils durch χ dividiert und am Ende addiert werden (dynamisch).

Für Strategie 2 werden deutliche Unterschiede zwischen den Ergebnissen bei statischer und dynamischer (18 Applikationszeitpunkte) Applikation sichtbar: Während bei statischer Applikation ein AF-Wert in einer ähnlichen Größenordnung wie bei Strategie 1 mit χ -Korrektur erreicht wird (AF = 1,2 %), steigt dieser Wert bei dynamischer Applikation auf 3 % an. Dieser Unterschied kann mit der Kinetik der beiden Konkurrenzprozesse Absorption und Evaporation erklärt werden, die bei Strategie 2, im Gegensatz zu Strategie 1 mit χ -Korrektur, beide kontinuierlich über den gesamten Zeitraum des Absorptionsprozesses berücksichtigt werden (siehe Abbildung 38).

Für den Fall der statischen Applikation (Abbildung 38a) wird deutlich, dass die Evaporation der dominierende und deutlich schnellere Prozess im Vergleich zur dermalen Absorption ist. Bereits 1 min nach der Applikation erreicht die Evaporationsmassenflussdichte mit 120 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{h})$ ihr Maximum. Der Absorptionsprozess hingegen beginnt erst nach einer lag-Zeit¹⁴⁴ von 3,9 min (gestrichelte Linie in Abbildung 38) und erreicht nach 105 min mit 0,01 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{h})$ sein Maximum. Es wird deutlich, dass noch vor Beginn des Absorptionsprozesses der überwiegende Teil der applizierten Analytmassse bereits evaporiert ist und somit nicht mehr zur Absorption zur Verfügung steht.

¹⁴² Bezugsgröße (100 %) ist die auf die C18-Disk applizierte, bodengebundene Analyt-Flächenbeladung (in diesem Fall 5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$).

¹⁴³ Die vom FDSP-Calculator berechneten Iterationsschritte umfassen unterschiedliche Zeitintervalle; in diesem Rechenbeispiel beträgt die Schrittgröße mind. 5 min und max. 60 min. Die Schrittgröße wird dabei vom FDSP-Calculator gewählt; sie ist von der Dauer des Absorptionsprozesses und von der maximalen Anzahl der Iterationsschritte (benutzerdefiniert) abhängig.

¹⁴⁴ siehe Fußnote 12 in Abschnitt 2.2.3.2

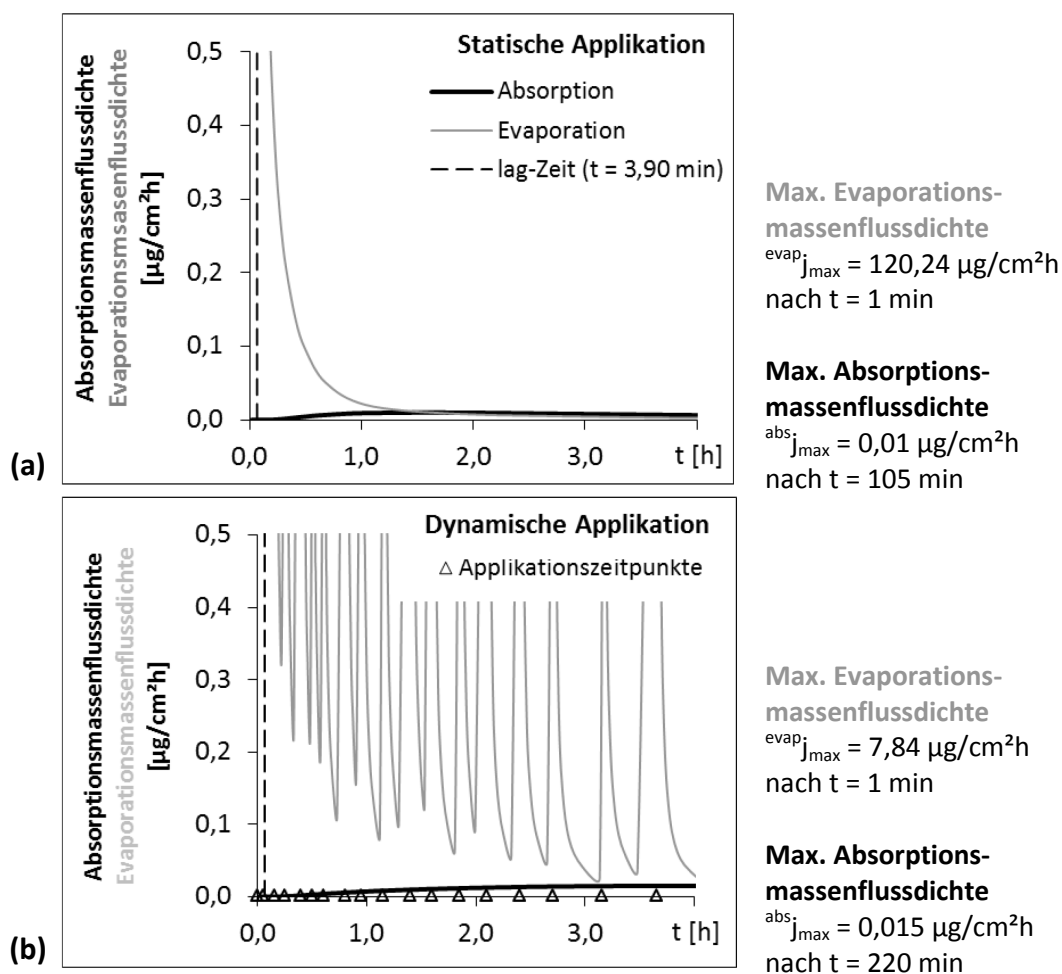


Abbildung 38 Kinetik der Evaporation und der Absorption im Anfangsbereich des dermalen Absorptionsprozesses (0–4 h) am Beispiel von 2EtPAK bei T = 24 °C (FDSP-Simulationsrechnung)¹⁴⁵;
a) Statische Applikation b) Dynamische Applikation
 Expositionsbedingungen: $^{appl}q_{2EtPAK} = 5,2 \text{ µg/cm}^2$ (bodenengebunden; entsprechen einem FDSP-Input von $3,53 \text{ µg/cm}^2$ 2EtPAK), Expositionszeit 24 h

Bei dynamischer Applikation gibt es mehrere Evaporationsmaxima¹⁴⁶ und zwar immer weniger als 1 min nach der Applikation einer Teilmenge. Das führt dazu, dass vor Ablauf der lag-Zeit bereits zwei Maxima erreicht werden. Da aber bis dahin eine deutlich kleinere Analytmenge appliziert wurde (im Vergleich zur statischen Applikation), steht auch deutlich

¹⁴⁵ Die Daten zu Abbildung 38 sind der beiliegenden Daten-DVD (Anhang\4.3_Versuchskomplex III_2D-Sorption an C18 Datei Abb.38_2EtPAK_Evaporations- und Absorptionsfluss) zu entnehmen.

¹⁴⁶ Bei der simulierten dynamischen Analytapplikation handelt es sich um mehrere diskrete Applikationsschritte, die nach unterschiedlichen Zeitintervallen erfolgen (siehe DVD-Anhang Anhang\4.3_Versuchskomplex III_2D-Sorption an C18\FDSP Datei „#10_2EtPAK_dyn“) und so multiple Evaporationsmassenflussdichtemaxima verursachen. Im realen Fall der Applikation von kontaminiertem Boden auf der Hautoberfläche ist mit einer kontinuierlichen Analytmassenflussdichte aus dem Boden auf die Haut zu rechnen, so dass nur ein Evaporationsmassenflussdichtemaximum auftreten würde.

weniger für die Evaporation zur Verfügung: Nach 1 min sind 7,84 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$) evaporiert; das sind, bezogen auf die Evaporationsmassenflussdichte im statischen Fall nach 1 min, lediglich 6,5 %. Alles, was danach appliziert wird, steht dem Prozess der dermalen Absorption genauso wie der Evaporation zur Verfügung. Durch die Mehrfachapplikation ist das Maximum der Absorptionsmassenflussdichte nach hinten verschoben (220 min) und steigt auf 0,015 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{h})$ an. Damit ist die Absorptionsmassenflussdichte bei dynamischer Applikation um 49,5 % höher als im statischen Fall. Dies führt, zusammen mit der geringeren Evaporation, zu einem deutlich höheren Absorptionsfaktor AF. Es ist zu erwarten, dass der beobachtete Effekt auf leichter flüchtige Analyten als 2EtPAK eine noch größere Wirkung hat. Der in Abbildung 37b gezeigte Vergleich von statischer und dynamischer Applikation wurde daher für die restlichen Analyten¹⁴⁷ analog durchgeführt. Die errechneten AF-Werte sowie die sich daraus ergebenden Steigerungsfaktoren sind in Tabelle 14 zusammengefasst.¹⁴⁸

Tabelle 14 Absorptionsfaktoren AF bei statischer und dynamischer Applikation
in % von der applizierten, bodengebundenen Analytmasse, T = 24 °C;
ermittelt mit dem FDSP-Calculator

	AF _{stat} [%]	AF _{dyn} [%]	Steigerungsfaktor ^a	χ^b
Ar1a	0,09	2,80	32,8	2.304
nC10	0,01	0,51	65,0	7.491
PAK2	2,59	5,37	2,1	26
Ar2	4,14	6,45	1,6	10
2EtPAK	1,04	2,79	2,7	33

^a Steigerungsfaktor = $\text{AF}_{\text{dyn}}/\text{AF}_{\text{stat}}$

^b vgl. Abbildung 28 in Abschnitt 4.3.2.2

Die Steigerungsfaktoren für PAK2 und die sorptionskontrollierten Analyten Ar2 und 2EtPAK sind deutlich kleiner, als für die evaporationskontrollierten Analyten Ar1a und nC10. Grund dafür ist ihre geringe Flüchtigkeit (im Vergleich zu Ar1a und nC10) und/oder ihre bessere dermale Absorbierbarkeit. Das Verhältnis von Flüchtigkeit und Absorbierbarkeit, widerspiegelt durch den χ -Wert, bestätigt dies: Ar1a und nC10 weisen χ -Werte von 2.304 und 7.491 auf, während die χ -Werte für PAK2 bei 26 und für die sorptionskontrollierten Analyten Ar2 und 2EtPAK bei 10 bzw. 33 liegen.

Der Grund, warum der Steigerungsfaktor und der χ -Wert für PAK2, trotz seiner höheren Flüchtigkeit, zwischen den beiden weniger flüchtigen sorptionskontrollierten Analyten Ar2

¹⁴⁷ mit Ausnahme von nC15, da dieser Analyt auf Grund seines hohen Kow-Wertes nicht im Anwendungsbereich FDSP-Calculators liegt.

¹⁴⁸ Die graphischen Darstellungen der Absorptionsmassenflussdichten der einzelnen Analyten bei statischer und dynamischer Applikation sind im Anhang I2 zu finden.

und 2EtPAK liegt, könnte sein, dass PAK2 deutlich besser absorbierbar ist und so das Verhältnis im selben Bereich liegt, wie für Ar2 und 2EtPAK.

Es wird deutlich, dass nicht nur die Flüchtigkeit eine Rolle für die Höhe des Steigerungsfaktors spielt, sondern gleichzeitig auch die Absorbierbarkeit einer Substanz. Wird der Zusammenhang zwischen χ -Wert und Steigerungsfaktor (für alle Analyten in Tabelle 14) überprüft, ergibt sich mit einem Wert von $r = 0,983$ eine sehr gute Korrelation. Es gilt also: Je höher der χ -Wert, desto größer ist der Unterschied zwischen den Ergebnissen, die mit statischer bzw. dynamischer Applikation ermittelt werden. Um eine Unterschätzung des Risikos durch dermale Absorption auszuschließen, ist daher eine dynamische Applikationsform, die die Bodendesorptionskinetik möglichst exakt und quasi-kontinuierlich widerspiegelt, essentiell.

Die Ergebnisse unterstreichen, dass es für eine realistische Ermittlung der dermalen Absorption wichtig ist, die Kinetik beider Teilprozesse – der Evaporation und der dermalen Absorption – gleichermaßen zu berücksichtigen. Dies ist nur möglich, wenn eine dynamische, quasi-kontinuierliche, den Desorptionsprozess aus dem Boden simulierende Analytapplikation erfolgt und die nachfolgende Berechnung der dermalen Absorption den Evaporationsprozess mit einschließt. Aus diesem Grund wird Strategie 2 als die bessere Annäherung an den realen Absorptionsprozess betrachtet. Bei Anwendung von Strategie 1 mit χ -Korrektur besteht die Gefahr, dass das Ausmaß der dermalen Absorption unterschätzt wird.

4.3.4.3 Zusammenfassung

Der FDSP-Calculator, als Instrument zur Berechnung der dermalen Absorption, bietet grundsätzlich die Möglichkeit, die Bodendesorptionskinetik bei verschiedenen Umgebungstemperaturen zu berücksichtigen:

- Durch die FDSP-Funktion des „Multi-Dose/Removal Setup“ kann die Kinetik der Bodendesorption durch eine dynamische, quasi-kontinuierliche Analytapplikation simuliert werden.
- Durch die variable Eingabe des Dampfdrucks für die jeweils zu untersuchenden Temperatur kann der Prozess der dermalen Absorption bei verschiedenen Umgebungstemperaturen simuliert werden.
- In welcher Art und Weise die Ergebnisse der 2D-Sorption an C18 als Inputdaten für den FDSP-Calculator genutzt werden können, wurde durch mehrere Simulationsstrategien getestet, wobei sowohl die Daten der offenen als auch der geschlossenen Ansätze genutzt wurden (siehe Abbildung 39).

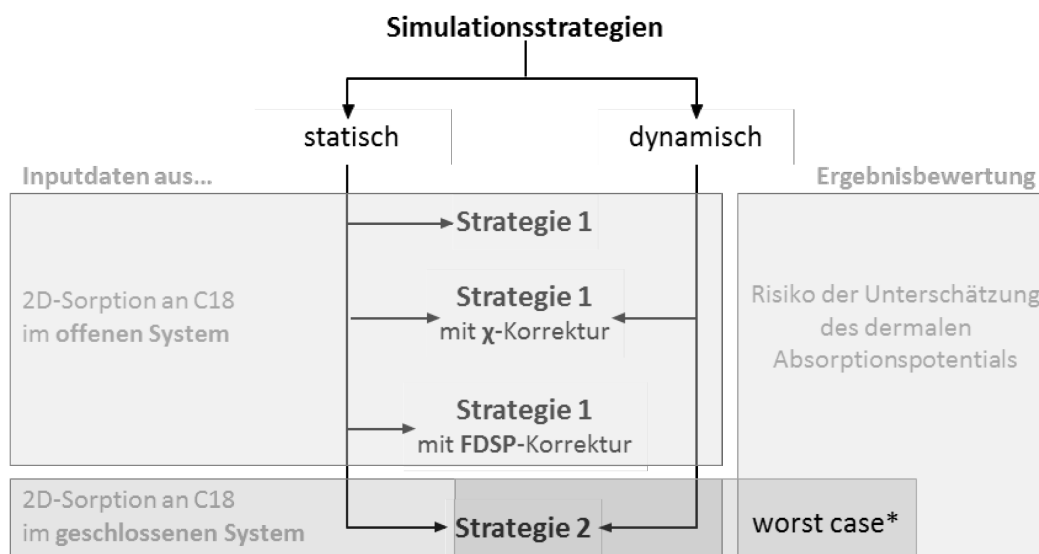


Abbildung 39 Überblick über FDSP-Simulationsstrategien

*Strategie 2 (mit dynamischer Applikation) erlaubt eine worst-case Abschätzung des dermalen Absorptionsfaktors AF.

Bei der statischen Simulation erschienen zunächst zwei Strategien (Strategie 1 mit χ -Korrektur und Strategie 2) geeignet zu sein, die experimentell gewonnenen Daten als Input für den FDSP-Calculator zu nutzen, um den dermal absorbierten Anteil (AF) zu berechnen. Bei der Untersuchung des Einflusses von statischer und dynamischer Applikation stellte sich jedoch heraus, dass die Berechnung mit nur einem Applikationszeitpunkt die dermale Absorption deutlich unterschätzt und zwar umso mehr, je größer der χ -Wert des Analyten ist. Es muss eine möglichst kontinuierliche Analytaufgabe (dynamische Applikation) erfolgen, die die real

stattfindende Kinetik der Bodendesorption simuliert. Gleichzeitig ist die simultane Betrachtung der Evaporations- und Absorptionskinetik während des gesamten Zeitraums des Absorptionsprozesses (hier 30 h) essentiell.

Strategie 2 (dynamisch) erfüllt diese Anforderungen als einzige der getesteten Strategien. Dabei dienen die im geschlossenen System ermittelten, zeitabhängigen C18-Beladungen $q_{C18}^{ads}(t)$ als Input für die FDSP-Rechnung, bei der die Evaporation von der Hautoberfläche rechnerisch simuliert wird. Um für eine quasi-kontinuierliche dermale Applikation die Analyt-Flächenbeladungen zu möglichst vielen Applikationszeitpunkten eingeben zu können, wurde für jeden Analyten eine exponentielle Funktion der Form $y = A_1 \cdot e^{\left(\frac{-x}{t_1}\right)} + y_0$ angepasst¹⁴⁹, die den zeitlichen Verlauf der Messdaten beschreibt und so die Ermittlung der am C18 adsorbierten (und damit dermal applizierten) Analyt-Flächenbeladung zu jedem beliebigen Zeitpunkt ermöglicht. Unter Zuhilfenahme der FDSP-Funktion „Multi-Dose/Removal Setup“¹⁵⁰ können nun beliebig viele Applikationsschritte zu frei wählbaren Zeitpunkten eingegeben werden. Auf diese Art und Weise kann die Kinetik der Analytdesorption vom Boden für den Prozess der dermalen Absorption simuliert werden.

Durch die Nutzung der Daten des geschlossenen Systems wird die aus dem Boden stattfindende Evaporation nicht berücksichtigt. Dies führt zu einer Überschätzung der realen Exposition. Als Grundlage zur Risikoabschätzung eines worst-case-Szenarios erscheint dieses Vorgehen dennoch gerechtfertigt und hilfreich. Außerdem können die Ansätze des geschlossenen Systems zur Ermittlung der Desorptionskinetik der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Analyten, unabhängig von ihrem χ -Wert, genutzt werden. Bei der Berechnung der dermalen Absorption muss dann nC15 ausgeschlossen werden, da dessen hoher K_{OW} -Wert die Grenzen des Anwendungsbereichs des FDSP-Calculators überschreitet.

Die im offenen System ermittelten Ergebnisse eignen sich zwar nicht zur Abschätzung der Höhe der dermalen Absorption, sie liefern jedoch interessante, qualitative Erkenntnisse. So konnte z.B. gezeigt werden, dass der maximale dermal resorptionsverfügbare Analytmassenanteil zwischen 12 °C und 24 °C ein Maximum erreicht, das jedoch während des Prozesses der dermalen Absorption kompensiert wird, so dass für den gesamten Prozess der dermalen Absorption aus Boden gilt, dass mit steigender Temperatur der dermal absorbierte Anteil sinkt.¹⁵¹

Der FDSP-Calculator, als Instrument zur Berechnung der dermalen Absorption, stellt, zusammen mit den Ergebnissen der 2D-Sorption an C18, eine vielversprechende Verfahrenskombination zur Abschätzung des Risikos der dermalen Absorption von Bodenkontaminanten und zur Untersuchung des Einflusses der Umgebungstemperatur dar.

¹⁴⁹ siehe Abbildung 36 und Gleichung 4-17 in Abschnitt 4.3.4.2

¹⁵⁰ Als Eingabeszenario wurde das „Multi-Dose-Szenario 0“ gewählt (siehe Abschnitt 3.8).

¹⁵¹ Gezeigt wurde dies für den Fall der statischen Applikation am Beispiel von 2EtPAK (siehe Abbildung 35).

4.3.5 Verfahrensbeurteilung

Die 2D-Sorption an C18, mit ihren beiden Varianten des offenen und geschlossenen Systems, ist ein einfaches, gut handhabbares und sehr reproduzierbares Verfahren, das geeignet ist, diverse Fragestellungen zu untersuchen.

Das offene System ist, unter gewissen Voraussetzungen geeignet, den maximal möglichen dermal resorptionsverfügbaren Analytmassenanteil $^{DRV}w_{\max}$ zu bestimmen (siehe Abschnitt 4.3.2). Voraussetzungen dafür sind:

- eine gute Beschreibung des Beladungsanstiegs durch genügend Messpunkte
- ein hohes Verhältnis von Evaporation zu dermaler Absorption ($\chi > 10$)

Die Verknüpfung der Ergebnisse des offenen und des geschlossenen Systems ermöglicht es, den Einfluss der Umgebungstemperatur zu untersuchen:

- die offenen Ansätze dienen dabei der Untersuchung der Temperaturabhängigkeit des maximalen dermal resorptionsverfügbaren Analytmassenanteils $^{DRV}w_{\max}$ (siehe Tabelle 13 in Abschnitt 4.3.3.1);
- die geschlossenen Ansätze liefern Informationen zur Temperaturabhängigkeit der Boden-desorption (siehe Abschnitt 4.3.3.2).

Die Kombination der Ergebnisse des offenen und des geschlossenen Systems mit dem FDSP-Calculator, als Beispiel für ein Instrument zur Berechnung des dermal absorbierten Anteils, machen die Untersuchung des Einflussparameters Umgebungstemperatur für den gesamten Prozess der dermalen Absorption aus Boden möglich (siehe Abschnitt 4.3.4).

Es konnte außerdem gezeigt werden, dass mit den Ergebnissen des geschlossenen Systems, im Rahmen eines worst-case Expositionsszenarios und unter Nutzung des „Multi-Dose/Removal Setups“ zur Simulation einer quasi-kontinuierlichen Analytapplikation, die Berechnung des dermal absorbierten Analytmassenanteils (= Absorptionsfaktor AF) prinzipiell möglich ist (siehe Abschnitt 4.3.4.2).

Die 2D-Sorption an C18 ist ein Verfahren, mit dem der dermal resorptionsverfügbare Analytmassenanteil ermittelt und der Einfluss der Umgebungstemperatur untersucht werden kann. Es ist kompatibel mit bereits existierenden Instrumenten zur Berechnung des dermal absorbierten Anteils. Inwiefern die im Rahmen dieser Arbeit ermittelten AF-Werte in ihrer Höhe realistisch sind, kann jedoch nicht abschließend beurteilt werden, da in der Literatur derzeit keine geeigneten Vergleichsdaten verfügbar sind.

Es wurden jedoch bereits Ideen entwickelt, mit der das vorgestellte Verfahren validiert werden kann. Diese werden im folgenden Abschnitt 4.3.6, zusammen mit weiterführenden Ideen zur Nutzung des Potentials der 2D-Sorption an C18, vorgestellt.

4.3.6 Perspektive

Um beurteilen zu können, ob das Verfahren der 2D-Sorption an C18 (in Kombination mit dem FDSP-Calculator¹⁵²) tatsächlich als Grundlage für eine realistische Risikobewertung geeignet ist, muss überprüft werden, ob die damit erzielten Ergebnisse durch bisher gewonnene Erkenntnisse bestätigt werden können. Wie so eine Überprüfung erfolgen könnte, wird in Abschnitt 4.3.6.1 kurz vorgestellt. In den Abschnitten 4.3.6.2 und 4.3.6.3 wird das weiterführende Potential des Verfahrens aufgezeigt.

4.3.6.1 Methodenvalidierung

Ein Weg, das hier entwickelte Verfahren der 2D-Sorption an C18-Disks im geschlossenen System (mit anschließender FDSP-Berechnung des dermal absorbierten Anteils mittels dynamischer Applikation) zu validieren, wird in diesem Abschnitt kurz vorgestellt.

Zunächst muss die Bodendesorptionskinetik für Stoffe, für die in der Literatur genügend und valide Daten zur dermalen Absorption aus Boden vorliegen, mit Hilfe des geschlossenen Systems ermittelt werden. Dabei ist die möglichst genaue Reproduktion der folgenden Faktoren zu beachten (vgl. Abschnitt 2.2.2, Tabelle 2):

- Bodenart
- C_{org}-Gehalt
- untersuchte Korngrößenfraktion
- Bodenfeuchte
- Kontaminationshöhe und -alter
- Expositionsdauer
- Umgebungstemperatur
- Verhältnis der applizierten Bodenmasse zur Größe der Expositionsfläche

Mit den so gewonnenen Daten kann dann die dermale Absorption berechnet¹⁵³ und die so ermittelten AF-Werte mit den Literaturdaten verglichen werden. Auf diese Art und Weise ist es möglich, Aussagen zur Plausibilität der Höhe der ermittelten AF-Werte zu treffen und einzuschätzen, wie realistisch sie sind bzw. inwiefern sie für eine Risikoabschätzung geeignet sind.

¹⁵² oder einem vergleichbaren Programm zur Berechnung der dermalen Absorption

¹⁵³ gemäß Strategie 2 (siehe Abbildung 32) mit dynamischer Applikation (siehe Abschnitt 4.3.4.2)

4.3.6.2 Anwendungsspektrum

Neben der Ermittlung der Höhe der dermalen Resorptionsverfügbarkeit und der Möglichkeit, in Kombination mit dem FDSP-Calculator Aussagen zur Höhe der dermalen Absorption treffen zu können, bietet das Verfahren der 2D-Sorption noch weitere Anwendungsmöglichkeiten.

Unabhängig von der noch ausstehenden Methodenvvalidierung können, mit Hilfe des offenen und des geschlossenen Systems, neben der Umgebungstemperatur weitere Einflussparameter auf die dermale Resorptionsverfügbarkeit untersucht werden. Beispiele dafür sind:

- Bodenart und -feuchte
- Höhe, Art und Alter der Kontamination
- Verhältnis der applizierten Bodenmasse zur Größe der Expositionsfläche
- Bedeckung durch Kleidung
- Crèmes etc.

Zusätzliche Informationen zum Einfluss der untersuchten Parameter auf die Höhe der dermalen Absorption können wiederum mit Hilfe des FDSP-Calculator gewonnen werden.

Darüber hinaus haben die unter verschiedenen Expositionssituationen gesammelten Daten zur Bodendesorption¹⁵⁴, zur $^{DRV}w_{max}$ ¹⁵⁵ bzw. zur Höhe der dermalen Absorption¹⁵⁶ das Potential, als Datengrundlage zur Entwicklung eines QSAR¹⁵⁷ zu dienen. Das Grundprinzip dieser Idee wird im folgenden Abschnitt erläutert.

¹⁵⁴ aus der 2D-Sorption im geschlossenen System (siehe Abschnitt 4.3.3.2)

¹⁵⁵ aus der 2D-Sorption im offenen System (siehe Abschnitt 4.3.3.1)

¹⁵⁶ aus der FDSP-Berechnung (siehe Abschnitt 4.3.4.2)

¹⁵⁷ Quantative Structure Activity Relationship = Quantitative Struktur-Aktivitäts-Beziehungen

4.3.6.3 QSAR-Potential

Im Laufe der Arbeit wurde das Potential, die gewonnenen Daten zur Entwicklung eines dynamischen QSARs, der die dermale Resorptionsverfügbarkeit auf mathematischem Weg vorhersagt, zu nutzen, erkannt. Zu diesem Zweck erfolgten bereits erste Tests¹⁵⁸; diese konnten jedoch, auf Grund des hohen Aufwands, im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter ausgebaut werden. Es wurde jedoch bereits in dieser kurzen Testphase deutlich, dass die Idee großes Potential birgt, weshalb sie in ihren Grundzügen hier kurz geschildert wird:

Grundidee ist, dass die Höhe des dermal resorptionsverfügbaren Anteils von einer gewissen Anzahl von Parametern (Beispiele siehe Tabelle 2 in Abschnitt 2.2.2) abhängig ist, die mathematisch (über eine exponentielle Funktion) so miteinander verknüpft werden können, dass die gesuchte Zielgröße (also z.B. der maximal dermal resorptionsverfügbare Anteil¹⁵⁹) als Ergebnis resultiert.

Liegt eine genügend große und konsistente Datenmenge vor¹⁶⁰, kann dieser mathematische Zusammenhang z.B. mit Methoden des maschinellen Lernens gefunden werden. Dabei wird ein Algorithmus entwickelt, der alle Parameter eines Datensatzes mathematisch so verknüpft, dass die Zielgröße als Ergebnis resultiert und der für alle vorliegenden Datensätze gilt. Dieses Verfahren ist keinesfalls trivial und bedarf einer systematischen Vorgehensweise um z.B. eine angemessene Zahl von Parametern auszuwählen, die in die Rechnung einfließen und diese gegebenenfalls unterschiedlich zu gewichten.

Wenn der gesuchte mathematische Zusammenhang die Zielgröße genügend genau beschreibt, kann er (in einem gewissen Rahmen) zur Vorhersage der maximalen dermalen Resorptionsverfügbarkeit von Expositionsszenarien dienen, ohne dass diese experimentell ermittelt werden müssen.

Eine erfolgreiche Umsetzung dieser Idee in die Praxis könnte eine enorme Erleichterung der Risikoabschätzung der dermalen Absorption aus Böden mit sich bringen und ist ein realistischer Weg, die dermale Resorptionsverfügbarkeit für eine Vielzahl von Stoffen und Böden zu ermitteln.¹⁶¹

¹⁵⁸ Die Tests erfolgten in Zusammenarbeit mit Dipl.-Ing. Nico Görnitz, wissenschaftlicher Mitarbeiter am FG Maschinelles Lernen/Intelligente Datenanalyse (unter der Leitung von Prof. Dr. Klaus-Robert Müller) am Institut für Softwaretechnik und Theoretische Informatik der Technischen Universität Berlin.

¹⁵⁹ Andere Zielgrößen könnten z.B. die Höhe der dermalen Absorption oder die Bodendesorptionskinetik (beschrieben durch eine Exponentialfunktion) sein.

¹⁶⁰ Bereits im Rahmen dieser Arbeit wurden fast 250 Datensätze generiert (siehe Daten-DVD *Anhang\ 4.3_Versuchskomplex III_2D-Sorption an C18\QSAR* Datei *QSAR-Datensammlung*)

¹⁶¹ Bereits in der REACH (2006, Annex XI) wird aus diesem Grund dazu aufgefordert, das Potential theoretischer Methoden verstärkt zu nutzen (siehe auch Abschnitt 2.2.5).

5 FAZIT UND AUSBLICK

Hauptanliegen dieser Arbeit war es, ein Verfahren zu entwickeln, mit dem die Höhe des dermal resorptionsverfügbaren Analytmassenanteils bodengebundener MKW bestimmt werden kann. Dieses Verfahren sollte die Expositionssituation „Boden auf Haut“ möglichst realitätsnah nachstellen, die Variation der Umgebungstemperatur zulassen sowie praktikabel und robust sein. Des Weiteren soll es mit vorhandenen Instrumenten zur Risikoabschätzung der dermalen Absorption¹⁶² möglichst kompatibel sein. Die Haupte Erkenntnisse aus den Untersuchungen der beiden getesteten Verfahren – der DyGa-Zelle und der 2D-Sorption an C18 – werden in diesem Abschnitt zusammengefasst.

Im Vorfeld der Methodenentwicklung wurde geprüft, welche expositionsspezifischen **Stofftransportpfade** für die untersuchten Analyten besonders relevant sind, damit diese bei der Methodenentwicklung berücksichtigt werden können. Es wurden die Stofftransportpfade Luft, direkter Kontakt (Kontakt der Boden- mit der C18- bzw. Hautoberfläche) und Wasser sowie der Einfluss eines Schweiß-Oberflächenfilms auf den Stofftransport untersucht. Folgende Erkenntnisse wurden dabei gewonnen:

- Der Analytmassenfluss über den *Luftpfad* ist für alle untersuchten Analyten, im Vergleich zum Transport über den *Wasserpfad*, dominierend.
- Das Vorhandensein von *Schweiß* verbessert den Analytmassenfluss (im Vergleich zum Analytmassenfluss über Wasser) für keinen der untersuchten Analyten.
- Für den Stofftransport über *direkten Kontakt* im Vergleich mit dem *Luftpfad*, gilt generell: Der Anteil des Stofftransports über direkten Kontakt nimmt mit zunehmender Analytgröße/-masse und abnehmender Flüchtigkeit zu.

Für die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Analyten bedeutet das konkret:

- Für nC15 spielt der direkte Kontakt der Boden- mit der C18- bzw. Hautoberfläche für den Stofftransport eine ähnlich große Rolle wie der Weg über die Luft.
- Für alle anderen Analyten (kleiner und leichter flüchtig) spielt der Stofftransport über direkten Kontakt eine untergeordnete Rolle. Für sie überwiegt der Stofftransport über den Luftpfad.
- Bei dynamischer Betrachtung ist jedoch zu erkennen, dass in der Anfangsphase der Exposition für alle Analyten ein Transport über direkten Kontakt zu erkennen ist. Dies ist für die Bestimmung des dermal resorptionsverfügbaren Analytmassenanteils ausgesprochen relevant und muss bei der Methodenentwicklung berücksichtigt werden.

¹⁶² In dieser Arbeit wurde die Kompatibilität mit dem *FDSP-Calculator*, als Beispiel für ein Instrument zur Risikoabschätzung der dermalen Absorption, untersucht.

Diese Erkenntnis schränkt das Anwendungsspektrum der ersten Methode – die **DyGa-Zelle** – bereits ein, da mit dieser der Stofftransport über direkten Kontakt nicht bzw. nur in einem sehr geringen Maß¹⁶³ nachgeahmt werden kann. Die DyGa-Zelle ist somit grundsätzlich nur zur Untersuchung von Stoffen geeignet, die eine ähnliche Flüchtigkeit wie Ar1a (oder höher) aufweisen.

Für diese Stoffe scheint der Versuchsaufbau zunächst geeignet, den dermal resorptionsverfügbaren Analytmassenanteil zu bestimmen und die Umgebungstemperatur zu simulieren. Allerdings wurden im Testverlauf folgende Probleme deutlich:

- *Strömungs- und geometriebedingte Turbulenzen* machen die Bestimmung des dermal resorptionsverfügbaren Anteils unmöglich, da sie zu einer Durchmischung beider Zellhälften führen und nur durch eine grundsätzliche Änderung der DyGa-Zellen-Konstruktion behoben werden können.
- *Vertikale Druckausgleichsströmungen* zwischen der oberen und unteren Zellhälfte, auf Grund unterschiedlicher Gegendrücke, verschärfen das Problem der Durchmischung beider Zellenhälften. Zwar konnte es im Verlauf der Arbeit durch Modifikationen im Versuchsaufbau deutlich verringert, jedoch nicht komplett behoben werden.
- Durch ihre *schlechte Handhabbarkeit* ist es kaum möglich, Versuche mit der DyGa-Zelle von nur einer Person durchführen zu lassen. Insbesondere die schnelle Bestückung der Zelle mit dem Probenmaterial und der anschließende, dichte Zusammenbau erwiesen sich als schwierig und führten, zusammen mit den o.g. Problemen, zu schlecht reproduzierbaren Ergebnissen.

Unter den jetzigen Bedingungen ist die DyGa-Zelle daher nur eingeschränkt¹⁶⁴ geeignet, den gesamten mobilisierbaren Anteil (Summe aus unterer und oberer Zellenhälfte) zu bestimmen.

Durch Änderungen der Zellkonstruktion und des Versuchsaufbaus besteht allerdings die Möglichkeit, einen Teil der aufgetretenen Probleme (Dichtigkeit, Turbulenzen, Gegendruck) zu beheben:

- Eine *Optimierung der DyGa-Zellen-Geometrie* könnte den Einfluss von Turbulenzen deutlich senken und die getrennte Erfassung der beiden Zellhälften, als Voraussetzung zur Ermittlung des dermal resorptionsverfügbaren Anteils, ermöglichen.

¹⁶³ Es kann zwar der Stofftransport über den direkten Kontakt des Bodens mit der PTFE-Oberfläche stattfinden, allerdings ist zu erwarten, dass die Analyt-PTFE-Wechselwirkungen deutlich kleiner sind, als die Analyt-Haut-Wechselwirkungen. Das führt zu einer Unterschätzung des dermal resorptionsverfügbaren Anteils.

¹⁶⁴ wegen schlechter Handhabbarkeit und Undichtigkeit

- *Sorptionsröhrchen*, als alternatives Probenauffangsystem, idealerweise in Kombination mit einer automatischen Gegendruckregulierung, würden vertikale Druckausgleichsströmungen unterbinden.
- Eine Substitution des bisher verwendeten Zellmaterials Glas, z.B. durch *Edelstahl*, würde die Dichtigkeit der Zelle deutlich erhöhen, da ein höherer Anpressdruck aufgebracht werden könnte.

Abschließend muss allerdings festgestellt werden, dass die Idee einer handhabbaren und zuverlässigen DyGa-Zelle in der Praxis vermutlich nur mit großem Aufwand realisierbar ist. Hinzu kommen Einschränkungen für das Anwendungsspektrum (nur für Leichtflüchter geeignet), die mit den hier vorgestellten Änderungsvorschlägen nicht aufgehoben werden können.

Das zweite Verfahren – die **2D-Sorption an C18** –, das im Rahmen dieser Arbeit getestet wurde, scheint erfolgversprechender. Es bildet die Expositionssituation „Boden auf Haut“ gut ab und lässt die Variation vieler Einflussfaktoren (z.B. der Umgebungstemperatur) zu. Es erfordert nur einen minimalen instrumentellen Aufwand, simuliert die relevanten Stofftransportwege¹⁶⁵ und ist für das gesamte untersuchte Analytspektrum geeignet. Das Verfahren selbst ist gut handhabbar, sehr robust und liefert reproduzierbare Ergebnisse.

Durch die beiden Anwendungsvarianten im offenen und geschlossenen System (sowie deren Kombination), konnten zahlreiche Erkenntnisse gewonnen werden:

- *Das offene System* ist, unter gewissen Voraussetzungen¹⁶⁶, geeignet, den maximal möglichen dermal resorptionsverfügbaren Analytmassenanteil ($^{DRV}w_{\max}$) zu bestimmen. Es bietet außerdem die Möglichkeit, den Einfluss der Umgebungstemperatur auf den maximal dermal resorptionsverfügbaren Analytmassenanteil $^{DRV}w_{\max}$ zu untersuchen.
- *Die geschlossenen Ansätze* liefern Informationen zur Kinetik und zur Temperaturabhängigkeit der Bodendesorption.
- Die Kombination der Ergebnisse des offenen und des geschlossenen Systems mit dem *FDSP-Calculator* machen die Untersuchung des Einflussparameters Umgebungstemperatur für den gesamten Prozess der dermalen Absorption aus Boden möglich. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass mit den Ergebnissen des geschlossenen Systems, im Rahmen eines worst-case Expositionsszenarios und unter Simulation der Bodendesorptions-

¹⁶⁵ Der Stofftransport über direkten Kontakt kann durch C18 nicht exakt simuliert werden. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass die Sorptionseigenschaften von C18 stärker sind als die der Haut, so dass es als Grundlage für eine Risikoabschätzung geeignet erscheint.

¹⁶⁶ Voraussetzungen sind eine gute Beschreibung des Beladungsanstiegs durch genügend Messpunkte und ein hohes Verhältnis von Evaporation zu dermalen Absorption ($\chi > 10$).

kinetik (Strategie 2), die Berechnung des dermal absorbierten Anteils (AF) prinzipiell möglich ist.

Die Beurteilung, inwiefern die mit diesem Verfahren ermittelten AF-Werte in ihrer Höhe realistisch sind, steht noch aus. Sie kann (und sollte) erfolgen, indem die Bodendesorptionskinetik für hydrophobe organische Stoffe, für die in der Literatur genügend und qualitativ hochwertige Daten zur dermalen Absorption aus Boden vorliegen, mit Hilfe des geschlossenen Systems ermittelt wird. Mit den so gewonnenen Daten kann dann die dermale Absorption berechnet und die errechneten AF-Werte mit den Literaturdaten verglichen werden. Auf diese Art und Weise ist es möglich, Aussagen zur Plausibilität der Höhe der ermittelten AF-Werte zu treffen und einzuschätzen, wie realistisch sie sind bzw. inwiefern sie für eine Risikoabschätzung geeignet sind.

Bereits im Rahmen dieser Arbeit konnten mit dem Verfahren der 2D-Sorption an C18 Erkenntnisse zur Temperaturabhängigkeit¹⁶⁷ des dermal resorptionsverfügbaren Analytmassenanteils gewonnen werden:

- der dermal resorptionsverfügbare Analytmassenanteil der leichter flüchtigen, *evaporationskontrollierten Analyten* (Ar1a und nC10) wird durch eine Temperaturänderung nur wenig beeinflusst. Es zeichnet sich jedoch ab, dass bei höheren Temperaturen weniger Analyt dermal resorptionsverfügbar ist.
- Ein starker Einfluss der Umgebungstemperatur ist für die schwerer flüchtigen, *sorptionskontrollierten Analyten* Ar2, 2EtPAK und nC15 zu verzeichnen. Der dermal resorptionsverfügbare Analytmassenanteil dieser Analyten ist bei 24 °C deutlich größer als bei 12 °C bzw. 32 °C.

Eine kombinierte Betrachtung der Ergebnisse des offenen und geschlossenen Systems zeigt, dass es Temperaturbereiche gibt (12–24 °C), in denen die Bodendesorption sensibler auf die Temperaturänderung reagiert als die Evaporation, während es für andere Temperaturbereiche (24–32 °C) umgekehrt ist – die Evaporation reagiert sensibler auf die Temperaturerhöhung als die Bodendesorption. Eine Folge ist, dass es zur Ausbildung von lokalen Maxima der dermalen Resorptionsverfügbarkeit kommen kann, die ohne eine gezielte Untersuchung der einzelnen temperaturabhängigen Prozesse schwer vorhersagbar sind.

Das im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Verfahren der 2D-Sorption an C18 birgt ein großes Potential: Neben der Ermittlung des dermal resorptionsverfügbaren Analytmassenanteils können die Daten genutzt werden¹⁶⁸, um (z.B. mit Hilfe des FDSP-Calculators) die Höhe der dermalen Absorption zu berechnen. Das Verfahren bietet außerdem die Möglichkeit, neben

¹⁶⁷ Dabei wurde die Umgebungstemperatur in einem expositionsrelevanten Bereich (12 °C, 24 °C und 32 °C) variiert.

¹⁶⁸ nach der noch ausstehenden, erfolgreichen Methodenvvalidierung

der Umgebungstemperatur, den Einfluss diverser anderer Parameter¹⁶⁹ auf den dermal resorptionsverfügbaren Analytmassenanteil zu untersuchen und damit eine breite und konsistente Datengrundlage zu schaffen, die zur Entwicklung alternativer Methoden¹⁷⁰ zur Risikoabschätzung der dermalen Absorption bodengebundener MKW genutzt werden kann. Eine erfolgreiche Validierung dieses Verfahrens und die anschließende Umsetzung in die Praxis würde eine enorme Erleichterung der Risikoabschätzung der dermalen Absorption aus Böden mit sich bringen.

¹⁶⁹ z.B. Bodenart und - feuchte, Höhe, Art und Alter der Kontamination, Schichtdicke des Bodens etc.

¹⁷⁰ z.B. eines QSARs zur Vorhersage der dermal resorptionsverfügbaren Analytmassenanteils

LITERATURVERZEICHNIS

- Abdel-Rahman, M.S., Skowronski, G.A., Turkall, R.M.: Assessment of the dermal bioavailability of soil-aged benzo(a)pyrene. In: Human and Ecological Risk Assessment, Bd. 2, 429–441 (2002)
- Alexander, M.: Aging, bioavailability, and overestimation of risk from environmental pollutants. Environmental Science & Technology 34(20), 4259–4265 (2000)
- Anderson, C., Andersson, T., Boman, A., Molander, M.: Cutaneous Microdialysis for the Measurement in vivo of the Percutaneous Absorption of Organic Solvents.
In: Elsner, P., Lachapelle, J.-M.; Wahlberg, J.E., Maibach, H.I (Hrsg.) Current Problems in Dermatology: Prevention of Contact Dermatitis, S. 37–46. Karger, Freiburg i.B. (1996)
- Bachmann, G., Oltmanns, J., Konietzka, R., Schneider, K. (Hrsg.): Berechnung von Prüfwerten zur Bewertung von Altlasten. Bundesanzeiger Beilage 161a; Erich Schmidt Verlag, Berlin (1999; akt. 2007)
- BBodSchV: Bundes-Bodenschutz- und Altlastenverordnung vom 12. Juli 1999 (BGBl. I S. 1554), die zuletzt geändert durch Artikel 5 Absatz 31 des Gesetzes vom 24. Februar 2012 (BGBl. I S. 212): Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (1999)
- Bhatt, V.D., Soman, R.S., Miller, M.A., Kasting, G.B.: Permeation of tecnazene through human skin in vitro as assessed by HS-SPME and GC-MS. Environmental Science & Technology 42(17), 6587–6592 (2008)
- Bouwman, T., Cronin, M T D, Bessems, J G M, van de Sandt, J J M: Improving the applicability of (Q)SARs for percutaneous penetration in regulatory risk assessment. Human and Experimental Toxicology 27(4), 269–276 (2008)
- Brenner, H., Edwards, D.A.: Macrotransport processes; Butterworth-Heinemann, Boston (1993)
- Bronaugh, R.L., Maibach, H.I. (Hrsg.): Percutaneous absorption: Drugs, cosmetics, mechanisms, methodology. 878, 4. Aufl.; Taylor & Francis, Boca Raton (2005)
- Bronaugh, R.L., Stewart, R.F.: Methods for in vitro percutaneous absorption Studies IV: The flow through Diffusion Cell. Journal of Pharmaceutical Sciences 74(1), 64–67 (1985)
- Chang, S.K., Williams, P.L., Dauterman, W.C., Riviere, J.E.: Percutaneous absorption, dermato-pharmacokinetics and related bio-transformation studies of carbaryl, lindane, malathion, and parathion in isolated perfused porcine skin. Toxicology 91(3), 269–280 (1994)
- Chemspider© Royal Society of Chemistry 2015, verfügbar unter: <http://www.chemspider.com> (letzter Zugriff am 17.02.2015)
- Choate, L.M., Ranville, J.F., Bunge, A.L., Macalady, D.L.: Dermal adhered soil: 1. Amount and particle-size distribution. Integrated Environmental Assessment and Management 2(4), 375–384 (2006)
- Dancik, Y., Miller, M.A., Jaworska, J., Kasting, G.B.: Design and performance of a spreadsheet-based model for estimating bioavailability of chemicals from dermal exposure. Advanced drug delivery reviews 65(2), 221–236 (2013)
- de Heer, C., Wilschut, A., Stevenson, H., Hakkert, B.C.: Guidance document on the estimation of dermal absorption according to a tiered approach: an update, TNO Report V98.1237, TNO Nutrition and Food Research Institute, Zeist, The Netherlands (1999)

- DIN EN ISO 16703:2011: Bodenbeschaffenheit – Gaschromatographische Bestimmung des Gehalts an Kohlenwasserstoffen von C10 bis C40; Normenausschuss Wasserwesen im Deutschen Institut für Normung, Beuth Verlag GmbH, Berlin (2011)
- DIN EN ISO 17402:2011: Bodenbeschaffenheit – Anleitung zur Auswahl und Anwendung von Verfahren für die Bewertung der Bioverfügbarkeit von Kontaminanten im Boden und in Bodenmaterialien; Normenausschuss Wasserwesen im Deutschen Institut für Normung, Beuth Verlag GmbH, Berlin (2011)
- DIN ISO 8466-2:2004: Wasserbeschaffenheit - Kalibrierung und Auswertung analytischer Verfahren und Beurteilung von Verfahrenskennwerten - Teil 2: Kalibrierstrategie für nichtlineare Kalibrierfunktionen zweiten Grades; Normenausschuss Wasserwesen im Deutschen Institut für Normung, Beuth Verlag GmbH, Berlin (2004)
- Downing, T.D., Strauss, J.S.: Synthesis and composition of surface lipids of human skin. *Journal of Investigative Dermatology* 62, 228–244 (1974)
- Downing, T.D., Strauss, J.S., Pochi, P.E.: Variability in the chemical composition of human skin surface lipids. *Journal of Investigative Dermatology* 53, 322–327 (1969)
- Duff, R.M., Kissel, J.C.: Effect of soil loading on dermal absorption efficiency from contaminated soils. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 48(1), 93–106 (1996)
- EPI Suite – Estimation Programs Interface Suite™ for Microsoft® Windows; US EPA – United States Environmental Protection Agency, Exposure Assessment Tools and Models, Washington, DC, USA (2000), aktuelle Version 4.11 (2012) verfügbar unter: <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuitedi.htm> (letzter Zugriff am 16.02.2015)
- Ertl, H.: In vitro-Resorptionsverfügbarkeit von Bioziden und PCB aus Hausstaub bei Aufnahme über den Magen-Darm-Trakt bzw. durch die Haut. Dissertation, Universität Oldenburg (2007)
- FDSP-Calculator – Finite Dose Skin Permeation Calculator; Fedorowitz, A., Miller, M.A., Frasch, H.F., Kasting, G.B.; NIOSH – National Institute for Occupational Safety and Health, Atlanta, USA (2011), aktuelle Version verfügbar unter: <http://www.cdc.gov/niosh/topics/skin/finiteskinpermcalt.html> (letzter Zugriff am 29.01.2015)
- Franz, T.J.: Percutaneous absorption on the relevance of in vitro data. *Journal of Investigative Dermatology* 64(3), 190–195 (1975)
- Frasch, H.F., Dotson, G.S., Bunge, A.L., Chen, C.-P., Cherrie, J.W., Kasting, G.B., KISSEL, J.C., Sahmel, J., Semple, S., Wilkinson, S.: Analysis of finite dose dermal absorption data: Implications for dermal exposure assessment. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* (2013)
- Gajjar, R.M., Kasting, G.B.: Absorption of ethanol, acetone, benzene and 1,2-dichloroethane through human skin in vitro: a test of diffusion model predictions. *Toxicology and applied pharmacology* 281(1), 109–117 (2014)
- Gao, Y., Zeng, Y., Shen, Q., Ling, W., Han, J.: Fractionation of polycyclic aromatic hydrocarbon residues in soils. *Journal of Hazardous Materials* 172(2-3), 897–903 (2009)
- Harrison, R. M. (Editor): Principles of Environmental Chemistry; Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (2007)
- Herrmann, F., Ippen, H., Schaefer, H., Stüttgen, G.: Biochemie der Haut; Thieme (1973)
- Hippelein, M., McLachlan, M.S.: Soil/Air Partitioning of Semivolatile Organic Compounds. 2. Influence of Temperature and Relative Humidity. *Environmental Science & Technology* 34(16), 3521–3526 (2000)

- Hu, J., Aitken, M.D.: Desorption of polycyclic aromatic hydrocarbons from field-contaminated soil to a two-dimensional hydrophobic surface before and after bioremediation. *Chemosphere* 89(5), 542–547 (2012)
- Hui, X., Lamel, S., Qiao, P., Maibach, H.I.: Isolated human/animal stratum corneum as a partial model for 15 steps in percutaneous absorption: emphasizing decontamination, Part I. *Journal of Applied Toxicology* 33(3), 157–172 (2013)
- Jetzer, W.E., Hou, S.Y., Huq, A.S., Duraiswamy, N., Ho, N.F., Flynn, G.L.: Temperature dependency of skin permeation of waterborne organic compounds. *Pharmaceutica Acta Helvetiae* 63(7), 197–201 (1988)
- Kaiser, D.B.: Evaluierung vorhandener Verfahren und Daten zur Beurteilung der Resorptionsverfügbarkeit ausgewählter Schadstoffe. Dissertation, FU Berlin (2012)
- Kasting, G.B., Miller, M.A.: Kinetics of finite dose absorption through skin 2: Volatile compounds. *Journal of pharmaceutical sciences* 95(2), 268–280 (2006)
- Kasting, G.B., Miller, M.A., Bhatt, V.D.: A Spreadsheet-Based Method for Estimating the Skin Disposition of Volatile Compounds: Application to N,N-Diethyl- m -Toluamide (DEET). *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* 5(10), 633–644 (2008)
- Kezic, S.: Methods for measuring in-vivo percutaneous absorption in humans. *Human & Experimental Toxicology* 27(4), 289–295 (2008)
- Kissel, J.C.: The mismeasure of dermal absorption. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* 21(3), 302–309 (2011)
- Kissel, J.C., Richter, K.Y., Fenske, R.A.: Factors affecting Soil Adherence to Skin in Hand-Press Trials. *Bull. Environmental Contamination and Toxicology* 56, 722–729 (1996)
- Korinth, G., Schaller, K.H., Bader, M., Bartsch, R., Göen, T., Rossbach, B., Drexler, H.: Comparison of experimentally determined and mathematically predicted percutaneous penetration rates of chemicals. *Archives of Toxicology* 86(3), 423–430 (2012)
- LeBoeuf, E.J., Weber, W.J.: Macromolecular Characteristics of Natural Organic Matter. 2. Sorption and Desorption Behavior. *Environmental Science & Technology* 34(17), 3632–3640 (2000)
- Lund, S.P., Simonsen, L., Hass, U., Ladefoged, O., Lam, H.R., Østergaard, G.: Dearomatized white spirit inhalation exposure causes long-lasting neurophysiological changes in rats. *Neurotoxicology and Teratology* 18(1), 67–76 (1996)
- Marzulli, F.N.: Barriers to Skin Penetration¹. *The Journal of Investigative Dermatology* 39(5), 387–393 (1962)
- McCarley, K.D., Bunge, A.L.: Pharmacokinetic models of dermal absorption. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 90(11), 1699–1719 (2001)
- McDougal, J.N., Boeniger, M.F.: Methods for assessing risks of dermal exposures in the workplace. *Critical Reviews in Toxicology* 32(4), 291–327 (2002)
- McKone, T.E.: Dermal Uptake of Organic-Chemicals from a Soil Matrix. *Risk Analysis* 10(3), 407–419 (1990)
- Meidan, V.M., Bonner, M.C., Michniak, B.B.: Transfollicular drug delivery – is it a reality? *International Journal of Pharmaceutics* 306(1-2), 1–14 (2005)

- Meijer, S.N., Shoeib, M., Jantunen, L.M., Jones, K.C., Harner, T.: Air-soil exchange of organochlorine pesticides in agricultural soils. 1. Field measurements using a novel in situ sampling device. *Environmental Science & Technology* 37(7), 1292–1299 (2003)
- Michaels, A.S., Chandrasekaran, S.K., Shaw, J.E.: Drug permeation through human skin – Theory and in vitro experimental measurement. *AIChE JOURNAL* 21(5), 985–996 (1975)
- Miller, M.A., Kasting, G.B.: Toward a Better Understanding of Pesticide Dermal Absorption: Diffusion Model Analysis of Parathion Absorption in Vitro and in Vivo. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A* 73(4), 284–300 (2010)
- Mitragotri, S.: Modeling skin permeability to hydrophilic and hydrophobic solutes based on four permeation pathways. *Journal of Controlled Release* 86(1), 69–92 (2003)
- Mitragotri, S., Anissimov, Y.G., Bunge, A.L., Frisch, H.F., Guy, R.H., Hadgraft, J., Kasting, G.B., Lane, M.E., Roberts, M.S.: Mathematical models of skin permeability: An overview. *International Journal of Pharmaceutics* 418(1), 115–129 (2011)
- Morel, G.: Method development and quality assurance for the analysis of hydrocarbons in environmental samples. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry* 63(4), 269–288 (1996)
- Moss, G.P., Dearden, J.C., Patel, H., Cronin, M.T.D.: Quantitative structure-permeability relationships (QSPRs) for percutaneous absorption. *Toxicology in Vitro* 16(3), 299–317 (2002)
- Nitsche, J.M., Wang, T.F., Kasting, G.B.: A two-phase analysis of solute partitioning into the stratum corneum. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 95(3), 649–666 (2006)
- OECD: Guidance Document for the Conduct of Skin Absorption Studies OECD Environmental Health and Safety Publications: Series on Testing and Assessment No. 28 (2004a)
- OECD: Guideline for the Testing of Chemicals. Draft Guideline 427: Skin absorption in vivo method (2004b)
- OECD: Guideline for the Testing of Chemicals. Draft Guideline 428: Skin absorption: in vitro method (2004c)
- OECD: Guidance Document on the Validation of (Quantitative) Structure-Activity Relationships [(Q)SAR] Models. ENV/JM/MONO(2207)2 (2007), verfügbar unter: <http://search.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono%282007%292&doclanguage=en> (letzter Zugriff am 08.04.2014)
- OECD: Guidance Notes for the Estimation of Dermal Absorption Values (Draft) OECD Environmental Health and Safety Publications: Series on Testing and Assessment (2008)
- OECD: Guidance Notes on dermal absorption (2010). verfügbar unter: <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/48532204.pdf> (letzter Zugriff am 25.02.2015)
- OECD: QSAR Toolbox, OECD (2008, akt. 2014), verfügbar unter: <http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/theoecdqsartoolbox.htm> (letzter Zugriff am 16.02.2015)
- Park, I.-S., Park, J.-W.: Determination of a risk management primer at petroleum-contaminated sites: Developing new human health risk assessment strategy. *Journal of Hazardous Materials* 185(2-3), 1374–1380 (2011)
- Pignatello, J.J., Xing, B.: Mechanisms of Slow Sorption of Organic Chemicals to Natural Particles. *Environmental Science & Technology* 30(1), 1–11 (1996)

- Plenert, W., Heine, W.: Normalwerte: Untersuchungsergebnisse beim gesunden Menschen unter besonderer Berücksichtigung des Kindesalters, 6. Aufl.; Karger, Freiburg i.B. (1984)
- Poet, T.S., Weitz, K.K., Gies, R.A., Edwards, J.A., Thrall, K.D., Corley, R.A., Tanojo, H., Hui, X., Maibach, H.I., Wester, R.C.: PBPK modeling of the percutaneous absorption of perchloroethylene from a soil matrix in rats and humans. *Toxicological Sciences* 67(1), 17-31. (2002)
- Pötz, S.: Analytik von prüfwertrelevanten Mineralölkohlenwasserstofffraktionen in Böden und Mineralölprodukten. Dissertation, Technische Universität Berlin (2007)
- REACH: Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals; Regulation EC No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council: REACH. 516 S. (2006)
- Reifenrath, W.G., Spencer, T.S. (1989): Evaporation and penetration from skin.
In: Bronaugh, R.L., Maibach, H.I. (Hrsg.) *Percutaneous absorption: Mechanism, Methodology, Drug Delivery*, 2. Aufl. Marcel Dekker, New York
- Reinhard, M., Drefahl, A.: *Handbook for Estimating Physiochemical Properties of Organic Compounds*; Wiley-Interscience (1998)
- Ribes, S., van Drooge, B., Dachs, J., Gustafsson, O., Grimalt, J.O.: Influence of soot carbon on the soil-air partitioning of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Environmental Science & Technology* 37(12), 2675–2680 (2003)
- Risdon, G.C., Pollard, S.J.T., Brassington, K.J., McEwan, J.N., Paton, G.I., Semple, K.T., Coulon, F.: Development of an analytical procedure for weathered hydrocarbon contaminated soils within a UK risk-based framework. *Analytical Chemistry* 80(18), 7090–7096 (2008)
- Rotard, W.: Resorptionsverfügbarkeit und Expositionsabschätzung: Projekt-Abschlussbericht (Teilvorhaben 3 im Verbundprojekt BioRefine - Bewertung von Schadstoffen im Flächenrecycling und nachhaltigen Flächenmanagement auf der Basis der Verfügbarkeit); gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung, Förderkennzeichen Projektträger Jülich: 0330765 D (2010)
- Santhanam, A., Miller, M.A., Kasting, G.B.: Absorption and evaporation of N,N-diethyl-m-toluamide from human skin in vitro. *Toxicology and Applied Pharmacology* 204(1), 81–90 (2005)
- Sarmiento, B., Goyanes, T., Coletto, I., las Casas, N. de: The use of TPH analytical data to estimate human health risk: practical approaches. *Environmental Health Risk* III 9, 93–102 (2005)
- Schaefer, U.F., Hansen, S., Schneider, M., Contreras, J.L., Lehr, C.-M.: Models for Skin Absorption and Skin Toxicity Testing. In: Ehrhardt, C., Kim, K.-J. (Hrsg.) *Drug Absorption Studies: In Situ, In Vitro and In Silico Models*, S. 3–33. American Association of Pharmaceutical Scientists, Boston, MA (2008)
- Schaumann, G.E., LeBoeuf, E.J.: Glass Transitions in a Peat Soil: Influence of Water. *Mitteilungen der Deutschen Bodenkundlichen Gesellschaft* 102(1), 231–232 (2003)
- Scheuplein, R.J., Blank, I.H.: Permeability of the skin. *Physiological Reviews* 51(4), 702–747 (1971)
- Schneider, K., Hassauer, M., Pötz, S., Koch, M., Win, T.: Bewertung von Mineralölkohlenwasserstoffen und Erarbeitung einer Begründung für einen Prüfwert gemäß BBodSchV für den Direktpfad Boden-Mensch, UFOPLAN-Nr. 203 74 174 UBA-Forschungsbericht-Nr. 000871. Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe GmbH (FoBIG) und Bundesanstalt für Materialforschung und-prüfung (BAM), gefördert durch das Umweltbundesamt (2005)
- Schwarzenbach, R.P., Gschwend, P.M., Imboden, D.M.: *Environmental Organic Chemistry*; Wiley (2005)

- Spalt, E.W., Kissel, J.C., Shirai, J.H., Bunge, A.L.: Dermal absorption of environmental contaminants from soil and sediment: a critical review. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* 19(2), 119–148 (2009)
- Suschke, B., Borris M., Rotard, W.: Expositionsabschätzung von Schadstoffen in Böden durch Bestimmung der Resorptionsverfügbarkeit. *altlasten spektrum* (02), 71–75 (2010)
- Touraille, G.D., McCarley, K.D., Bunge, A.L., Marty, J.P., Guy, R.H.: Percutaneous absorption of 4-cyanophenol from freshly contaminated soil in vitro: Effects of soil loading and contamination concentration. *Environmental Science & Technology* 39(10), 3723–3731 (2005)
- US EPA (U.S. Environmental Protection Agency, 600/8-91/011B): Dermal exposure assessment: Principles and Applications, Washington, DC (1992)
- US EPA (U.S. Environmental Protection Agency, 600/R-07/040F): Risk Assessment Guidance for Superfund Volume I: Human Health Evaluation Manual (Part E, Supplemental Guidance for Dermal Risk Assessment), Washington, DC (2004)
- US EPA (U.S. Environmental Protection Agency, 600/R-07/040F): Dermal exposure assessment: A summary of EPA approaches, Washington, DC (2007)
- US EPA (U.S. Environmental Protection Agency): Standard Operating Procedures for Residential Pesticide Exposure Assessment; Office of Chemical Safety and Pollution Prevention (2012), verfügbar unter: http://www.epa.gov/pesticides/science/USEPA-OPP-HED_Residential%20SOPs_Oct2012.pdf#page=1&zoom=auto,0,800 (letzter Zugriff am 16. 02.2015)
- VDI-Richtlinie: VDI 2464 Blatt 3 2012: Messen von Immissionen - Messen von Innenraumluft - Messen von polybromierten Diphenylethern, Hexabromcyclododecan und Hexabrombenzol mit GC/MS; Kommission Reinhaltung der Luft im VDI und DIN - Normenausschuss KRdL, Fachbereich Umweltmesstechnik, Beuth-Verlag, Berlin (2012)
- Wang, T.F., Kasting, G.B., Nitsche, J.M.: A multiphase microscopic diffusion model for stratum corneum permeability. I. Formulation, solution, and illustrative results for representative compounds. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 95(3), 620–648 (2006)
- Wang, T.-F., Kasting, G.B., Nitsche, J.M.: A multiphase microscopic diffusion model for stratum corneum permeability. II. estimation of physicochemical parameters, and application to a large permeability database. *Journal of pharmaceutical sciences* 96(11), 3024–3051 (2007)
- Wang, Z.D., Yang, C., Kelly-Hooper, F., Hollebone, B.R., Peng, X., Brown, C.E., Landriault, M., Sun, J., Yang, Z.: Forensic differentiation of biogenic organic compounds from petroleum hydrocarbons in biogenic and petrogenic compounds cross-contaminated soils and sediments. *Journal of Chromatography A* 1216(7), 1174–1191 (2009)
- Wester, R.C., Maibach, H.I.: Percutaneous absorption of hazardous substances from soil and water. In: *Dermal Absorption and Toxicity Assessment. Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, S. 697–707 (1998)
- WHO (Hrsg.) – World Health Organization: Dermal absorption: Environmental health criteria 235. WHO press, Geneva (2006); verfügbar unter: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc235.pdf> (letzter Zugriff am 25.2.2015)
- Williams, R.L., Reifenrath, W.G., Krieger, R.I.: Artificial sweat enhances dermal transfer of chlorpyrifos from treated nylon carpet fibers. *Journal of Environmental Science and Health - Part B: Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes* 40(4), 535–543 (2005)
- Xing, B., Pignatello, J.J.: Dual-Mode Sorption of Low-Polarity Compounds in Glassy Poly(Vinyl Chloride) and Soil Organic Matter. *Environmental Science & Technology* 31(3), 792–799 (1997)

- Xing, B., Pignatello, J.J.: Competitive Sorption between 1,3-Dichlorobenzene or 2,4-Dichlorophenol and Natural Aromatic Acids in Organic Matter. *Environmental Science & Technology* 32(5), 614–619 (1998)
- Yang, J.J., Roy, T.A., Krueger, A.J., Neil, W., Mackerer, C.R.: In vitro and In vivo Percutaneous-Absorption of Benzo[a]Pyrene from Petroleum Crude - Fortified Soil in the Rat. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 43(2), 207–214 (1989)
- Yang, W., Holmen, B.A.: Relative effects of surfactants and humidity on soil/air desorption of chloroacetanilide and dinitroaniline herbicides. *Environmental Science & Technology* 42(18), 6843–6848 (2008)

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1	Verteilungskoeffizienten K zwischen den Umweltkompartimenten Boden, Wasser und Atmosphäre (schematisch)	7
Abbildung 2	Dermale Verfügbarkeit bodenassoziierter Stoffe (schematisch)	13
Abbildung 3	Aufbau der menschlichen Haut (schematisch)	14
Abbildung 4	Schematischer Aufbau des Stratum Corneum (Ziegelstein-Mörtel-Modell nach Michaels et al. 1975) und mögliche Stofftransportwege.....	15
Abbildung 5	Zeitlicher Verlauf der dermal absorbierten Analyt-Flächenbeladung $^{abs}q_A$ [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] für die Fälle: a) unendliche Dosierung und b) endliche Dosierung	22
Abbildung 6	Evaporations- und Absorptionsmassenflussdichten berechnet mit dem FDSP-Calculator (siehe Abschnitt 2.2.5.3) am Beispiel von Biphenyl.....	24
Abbildung 7	Prinzip der kutanen Mikrodialyse.....	27
Abbildung 8	Schematischer Aufbau der Franz-Diffusionszelle, nach Franz (1975)	28
Abbildung 9	Schematischer Aufbau und Funktionsprinzip der DyGa-Zelle (Dynamische Gasdiffusionszelle) zur Bestimmung des dermal resorptionsverfügbaren Analytmassenanteils aus Boden.....	38
Abbildung 10	„Kontaktversuch“ – Versuchsaufbau (schematisch).....	46
Abbildung 11	„Wasserversuch“ – Versuchsaufbau (schematisch)	47
Abbildung 12	Schematischer Versuchsaufbau der DyGa-Zellenversuche	52
Abbildung 13	Verteilungsversuch – Platzierung der Analyten in der Zelle.....	58
Abbildung 14	Aufbau der 2D-Sorptionsversuche an C18-Disks im offenen System Links: gesamter Versuchsaufbau; Rechts: ein Versuchsansatz	61
Abbildung 15	Schematischer Aufbau der 2D-Sorptionsversuche an C18-Disks im geschlossenen System	62
Abbildung 16	Kenngößen zur Berechnung der Nachweis- und Bestimmungsgrenze aus dem Signal-Rausch Verhältnis	68
Abbildung 17	Benutzeroberfläche des FDSP-Calculators (Fedorowitz et al. 2011)	69
Abbildung 18	Benutzeroberfläche des FDSP-Calculators: Aktivierung des „Multi-Dose/ Removal Setups“ zur Simulation einer dynamischen, quasi-kontinuierlichen Analytapplikation.....	71

Abbildung 19	Analytmassenverteilung in den C18-Disks nach Kontaktversuch; Gruppen charakteristischer Massenverteilung: A) $C18_{\text{unten}} \approx C18_{\text{oben}}$ und B) $C18_{\text{unten}} > C18_{\text{oben}}$	74
Abbildung 20	Einfluss der Expositionszeit auf die Analytmassenverteilung in den C18-Disks nach Kontaktversuch	76
Abbildung 21	Analytmassenverteilung in den C18-Disks nach den Wasserversuchen im Vergleich zu den Kontaktversuchen	79
Abbildung 22	Analytmassenverteilung in den C18-Disks nach den Schweißversuchen im Vergleich zu den Wasserversuchen.....	82
Abbildung 23	Kinetik der Stoffübergangsschritte Bodendesorption, Membrandurchgang und Verflüchtigung in der DyGa-Zelle am Beispiel von 2-Ethyltoluol (Ar1b)	85
Abbildung 24	Modifizierter Versuchsaufbau zur Minimierung von vertikal gerichteten, konvektiven Druckausgleichsströmen im Zellinnenraum der DyGa-Zelle	88
Abbildung 25	Verteilungsversuch – Analytmassenanteil auf der Applikationsseite der DyGa-Zelle in Abhängigkeit vom N_2 -Volumenstrom	90
Abbildung 26	2D-Sorption an C18-Disks: Adsorbierter, prozentualer Analytmassenanteil w_{C18} in Abhängigkeit von der Expositionszeit (offenes System, $T = 32^\circ\text{C}$) a) Gruppe 1 - Ar1a und nC10 (evaporationskontrolliert), b) PAK2, c) Gruppe 2 - Ar2, 2EtPAK, nC15 (sorptionenkontrolliert)	95
Abbildung 27	Stoffströme und Beladungen (Modellvorstellung) a) bei der 2D-Sorption an C18 und b) auf der Haut	97
Abbildung 28	Evaporations-/Absorptions-Verhältnis χ in Abhängigkeit von der Temperatur	101
Abbildung 29	Temperatureinfluss auf die Höhe des dermal resorptionsverfügbaren Anteils – dargestellt durch den am C18 adsorbierten prozentualen Analytmassenanteil w_{C18} im offenen System	105
Abbildung 30	Temperatureinfluss auf die Bodendesorption – dargestellt durch den am C18 adsorbierten prozentualen Analytmassenanteil w_{C18} im geschlossenen System ($t = 24\text{ h}$).....	109
Abbildung 31	Änderung des desorbierten ($^{\text{des}}\Delta w$), des evaporierten ($^{\text{evap}}\Delta w$) und des dermal resorptionsverfügbaren ($^{\text{DRV}}\Delta w$) Analytmassenanteils der sorptionskontrollierten Analyten innerhalb der beiden Temperaturintervalle a) ΔT_1 (12–24 °C) und b) ΔT_2 (24–32 °C) nach $t = 24\text{ h}$	112
Abbildung 32	Simulationsstrategien zur Berechnung der dermalen Absorption aus den Daten der 2D-Sorption an C18 im offenen (Strategie 1) und geschlossenen System (Strategie 2) a) experimentelle Datengeneration (2D-Sorption an C18) b) Berechnung der dermalen Absorption (FDSP-Calculator).....	113

Abbildung 33	FDSP-Simulationsrechnung: Vergleich zweier Simulationsstrategien bei drei Temperaturen ($T = 12\text{ °C}$, 24 °C und 32 °C) am Beispiel von 2EtPAK	116
Abbildung 34	FDSP-Simulationsrechnung: Zeitlicher Verlauf der 2EtPAK-Absorptionsmassenflussdichten j bei drei verschiedenen Temperaturen ($T = 12\text{ °C}$, 24 °C und 32 °C) ...	117
Abbildung 35	FDSP-Simulationsrechnung: Simulationsstrategien (Strategie 1 mit und ohne Korrekturen sowie Strategie 2) bei drei verschiedenen Temperaturen ($T = 12\text{ °C}$, 24 °C und 32 °C) am Beispiel von 2EtPAK	118
Abbildung 36	Prozentuale, am C18 adsorbierte 2EtPAK-Massenanteile (Messwerte) und exponentielle Anpassungen* für das offene und das geschlossene System der 2D-Sorption an C18.....	121
Abbildung 37	Dynamische vs. statische dermale Applikation am Beispiel von 2EtPAK bei $T = 24\text{ °C}$ (FDSP-Simulationsrechnung); a) Strategie 1 mit χ -Korrektur; b) Strategie 2	123
Abbildung 38	Kinetik der Evaporation und der Absorption im Anfangsbereich des dermalen Absorptionsprozesses (0–4 h) am Beispiel von 2EtPAK bei $T = 24\text{ °C}$ (FDSP-Simulationsrechnung); a) Statische Applikation b) Dynamische Applikation.....	125
Abbildung 39	Überblick über FDSP-Simulationsstrategien.....	128
Abbildung 40	Wiederfindungsraten (WFR) der sorbierten Analyten nach einmaliger Extraktion des Adsorbens (C18-Disk) mit 5 mL Cyclohexan	159
Abbildung 41	Wasserverteilung in den Versuchsansätzen der Wasserversuche bei Versuchsbeginn und nach Versuchsende	162
Abbildung 42	Dermale Absorptionsmassenflussdichte von Ar1a bei statischer und dynamischer Analytapplikation (FDSP-Simulation, Strategie 2) ..	167
Abbildung 43	Dermale Absorptionsmassenflussdichte von nC10 bei statischer und dynamischer Analytapplikation (FDSP-Simulation, Strategie 2) ..	167
Abbildung 44	Dermale Absorptionsmassenflussdichte von PAK2 bei statischer und dynamischer Analytapplikation (FDSP-Simulation, Strategie 2) ..	168
Abbildung 45	Dermale Absorptionsmassenflussdichte von Ar2 bei statischer und dynamischer Analytapplikation (FDSP-Simulation, Strategie 2) ..	168
Abbildung 46	Dermale Absorptionsmassenflussdichte von 2EtPAK bei statischer und dynamischer Analytapplikation (FDSP-Simulation, Strategie 2) ..	169

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1	MKW-Prüfwert-Fraktionen	6
Tabelle 2	Einflussfaktoren auf die dermale Absorption bodenassoziierter Stoffe.....	17
Tabelle 3	χ -Wert und Flüchtigkeit: Kategorien nach Kasting & Miller (2006)	26
Tabelle 4	Versuchsspezifische Geräte und Verbrauchsmaterialien	42
Tabelle 5	Überblick über verwendete Chemikalien: Analyten, Löse- und Extraktionsmittel	43
Tabelle 6	Überblick über Versuche und Versuchsparameter zur Untersuchung der Stofftransportpfade	51
Tabelle 7	Kinetik des Stofftransports in der DyGa-Zelle – Überblick über Versuche und Versuchsparameter.....	55
Tabelle 8	Verteilungsversuch – Überblick über die Versuchsbedingungen	59
Tabelle 9	2D-Sorption an C18-Disks: Übersicht über Versuche und Versuchsbedingungen	64
Tabelle 10	GC-MS im SIM-Modus: Detektierte Ionen	65
Tabelle 11	Kenngößen der kinetischen Anpassungen (0. Ordnung) und Geschwindigkeiten der einzelnen Stoffübergangsschritte in der DyGa-Zelle.....	86
Tabelle 12	Maximaler prozentualer dermal resorptionsverfügbarer Analytmassenanteil $^{DRV}w_{max}$ für verschiedene Expositionszeiten (t_1 – t_5) und $T = 32\text{ °C}$	102
Tabelle 13	Maximaler prozentualer dermal resorptionsverfügbarer Analytmassenanteil $^{DRV}w_{max}$ für verschiedene Expositionszeiten (t_1 – t_5) und drei Temperaturen ($T = 12\text{ °C}$, 24 °C und 32 °C).....	108
Tabelle 14	Absorptionsfaktoren AF bei statischer und dynamischer Applikation in % von der applizierten, bodengebundenen Analytmasse, $T = 24\text{ °C}$; ermittelt mit dem FDSP- Calculator	126
Tabelle 15	Überblick den Inhalt des DVD-Anhangs.....	152
Tabelle 16	Überblick über die in den einzelnen Stofftransportpfadversuchen verwendeten Böden.....	154
Tabelle 17	V2 und V3: Analytgehalte im Boden [$\mu\text{g/g TS}$]	155
Tabelle 18	V5: Analytgehalte im Boden [$\mu\text{g/g TS}$]	155
Tabelle 19	Analytkonzentrationen in der Stammlösung	156
Tabelle 20	Nichtlineare GC-MS-Kalibrierung 2. Grades	157

Tabelle 21	Nachweis- und Bestimmungsgrenzen (NG und BG) ermittelt aus dem Signal-Rausch-Verhältnis.....	158
Tabelle 22	Versuchsaufbau und Ergebnisse der Untersuchungen zu den vertikal gerichteten, konvektiven Druckausgleichsströmen im Zellinnenraum.....	163
Tabelle 23	FDSP-Simulationsszenarien: Überblick	166
Tabelle 24	Daten zu Abbildung 19 Analytmassenverteilung in den C18-Disks nach Kontaktversuch	170
Tabelle 25	Daten zu Abbildung 20 Einfluss der Expositionszeit auf die Analytmassenverteilung in den C18-Disks nach Kontaktversuch	171
Tabelle 26	Daten zu Abbildung 21 Analytmassenverteilung in den C18-Disks nach den Wasserversuchen im Vergleich zu den Kontaktversuchen	172
Tabelle 27	Daten zu Abbildung 22 Analytmassenverteilung in den C18-Disks nach den Schweißversuchen im Vergleich zu den Wasserversuchen	172
Tabelle 28	Daten zu Abbildung 23 Kinetik der Stoffübergangsschritte Bodendesorption, Membrandurchgang und Verflüchtigung in der DyGa-Zelle am Beispiel von 2-Ethyltoluol (Ar1b).....	173
Tabelle 29	Daten zu Abbildung 25 Verteilungsversuch - Analytmassenanteil auf der Applikationsseite der DyGa-Zelle in Abhängigkeit vom N ₂ -Volumenstrom	174
Tabelle 30	Daten zu Abbildung 26 2D-Sorption an C18-Disks: Adsorbierter, prozentualer Analytmassenanteil w_{C18} in Abhängigkeit von der Expositionszeit (offenes System, T = 32 °C).....	175
Tabelle 31	Daten zu Abbildung 28 Evaporations-/Absorptions-Verhältnis χ in Abhängigkeit von der Temperatur	175
Tabelle 32	Daten zu Abbildung 29 Temperatureinfluss auf die Höhe des dermal resorptionsverfügbaren Anteils – dargestellt durch den am C18 adsorbierten prozentualen Analytmassenanteil w_{C18} im offenen System	176
Tabelle 33	Daten zu Abbildung 30 Temperatureinfluss auf die Bodendesorption – dargestellt durch den am C18 adsorbierten prozentualen Analytmassenanteil w_{C18} im geschlossenen System.....	177

Tabelle 34	Daten zu Abbildung 31 Änderung des desorbierten ($^{des}\Delta w$), des evaporierten ($^{evap}\Delta w$) und des dermal resorptionsverfügbaren ($^{DRV}\Delta w$) Analytmassenanteils der sorptionskontrollierten Analyten innerhalb der beiden Temperaturintervalle a) $\Delta T1$ (12–24 °C) und b) $\Delta T2$ (24–32 °C) nach $t = 24$ h 178
Tabelle 35	Daten zu Abbildung 33 und Abbildung 35 FDSP-Simulationsrechnung: Simulationsstrategien (Strategie 1 mit und ohne Korrektur sowie Strategie 2) bei drei verschiedenen Temperaturen ($T = 12$ °C, 24 °C und 32 °C) am Beispiel von 2EtPAK 178
Tabelle 36	Daten zu Abbildung 36 Prozentuale, am C18 adsorbierte 2EtPAK-Massenanteile (Messwerte) und exponentielle Anpassungen für das offene und das geschlossene System der 2D-Sorption an C18 179

ANHANG

Neben den in den folgenden Abschnitten A–J gezeigten ergänzenden Materialien liegt dieser Arbeit noch eine Daten-DVD folgenden Inhalts bei:

Tabelle 15 Überblick den Inhalt des DVD-Anhangs

2_Theorie	
<i>Daten (χ-Werte) zu Tabelle 3</i>	
3_Analytik	
<i>GC-Methoden</i>	
<i>NG_BG</i>	
4.1_Versuchskomplex I_Stofftransportpfade	
<i>Abbildungen 19–22</i>	
<i>Abbildungen 40–41 (Anhang)</i>	
<i>Grubbs-Tabelle</i>	
Auswertedateien	<i>Versuche V1–9 und Z1–5 (jeweils inkl. Kalibrierung)</i>
Rohdaten	<i>Versuche V1–9 und Z1–5</i> <i>Kalibrierungen</i>
4.2_Versuchskomplex II_DyGa-Zelle	
<i>Abbildungen 23 und 25</i>	
<i>4.2.2.2 Strömungscharakterisierung</i>	
Auswertedateien	<i>Versuche K1–3 und Verteilungsversuch (jeweils inkl. Kalibrierung)</i>
Rohdaten	Kinetikversuche: <i>Rohdaten zu K1-3 (jeweils inkl. Kalibrierung)</i> Verteilungsversuche: <i>Rohdaten zu den Verteilungsversuchen (inkl. Kalibrierung)</i>
4.3_Versuchskomplex III_2D-Sorption an C18	
<i>Abbildungen 26–38</i>	
<i>Anhang B2_Analytgehalte im Boden</i>	
<i>Anhang I1_Abbildungen 42–46</i>	
Auswertedateien	<i>Versuche V2, 3 und 5</i> <i>Kalibrierungen</i> <i>Ergebniszusammenstellung 2D-Sorptionsversuche</i> <i>Anhang D_Extraktionseffizienz C18</i>
FDSP	<i>Simulationsszenarien Überblick</i> <i>pfd-Outputdateien der Simulationsszenarien #01–10 und #41–50</i> <i>xls-Outputdaten der Simulationsszenarien #01–10 und #41–51</i>
QSAR	<i>QSAR-Datensammlung</i>
Rohdaten	<i>Versuche V2,3 und 5</i> <i>Kalibrierungen</i>

fett = Ordner, *kursiv* = Dateien

Ebene 1 Ebene 2 Ebene 3

A Materialien und Geräte

Alle nicht versuchsspezifischen standardmäßig vorhandenen und verwendeten Laborgeräte und Verbrauchsmaterialien sind in der folgenden Liste aufgeführt:

Messgeräte

- Präzisionswaage / Analysenwaage (Sartorius)
- Einstichthermometer zur Temperaturkontrolle der Wasserbäder
- Digital Thermometer zur Temperaturkontrolle der Zelle
- Digital-Manometer zur Druckmessung in der Zelle

Geräte zur Probenvorbereitung und -überführung

- Überkopfschüttler
- Ultraschallbad
- Einweg-Spritzen (PTFE, 2,5 mL)
- Spritzenvorfilter (PTFE, 0,1 µm)
- GC-Vials (1,5 mL) inkl. Schraubdeckel mit teflonbeschichteten Septen

Pipetten

- Vollpipetten aus Glas mit Peleusbällen
- Pasteurpipetten aus Glas
- verstellbare Kolbenhubpipetten mit dazugehörigen Pipettenspitzen aus Kunststoff von Eppendorf (10–100 µL, 100–1000 µL, 1–5 mL) und von Brand (0,1–1 µL)

Glasgeräte

- Messkolben
- Messzylinder
- Braunglasflaschen
- Bechergläser
- Schott-Flaschen

sonstige Verbrauchsmaterialien

- Parafilm M
- Alufolie
- Wägepapier

B Analytgehalte in den eingesetzten Böden

B1 Versuchskomplex I: Stofftransportpfade

Ver- such	Träger- material	Analytgehalt im Boden ^a [µg/g TS]														Bodenkontamination		C18-Disk	
		Ar1a	Ar1b	nC10	cyclo C10	PAK2	cyclo C12	Ar2	2EtpAK	nC14	nC15	nC16	PAK3	PAK4	Alter	Applikation	Ø	Fläche	
V1	Filter	589	500	500	500	501	500	498	500	500	500	500	503	502	-	380,03	4,7	17,3	
V3	Boden A	500	-	-	-	-	-	500	-	-	-	-	-	-	4	72,18	4,2	13,9	
V5	Boden B	-	-	-	-	400	-	-	400	-	-	-	-	-	12	57,74	4,2	13,9	
V7	Boden C	-	-	400	-	-	-	-	-	-	400	-	-	-	12	57,74	4,2	13,9	
V2	Filter	589	500	500	500	501	500	498	500	500	500	500	503	502	-	380,03	4,7	17,3	
V4	Boden A	500	-	-	-	-	-	500	-	-	-	-	-	-	4	72,18	4,2	13,9	
V6	Boden B	-	-	-	-	400	-	-	400	-	-	-	-	-	14	57,74	4,2	13,9	
V8	Boden C	-	-	400	-	-	-	-	-	-	400	-	-	-	14	57,74	4,2	13,9	
V9	Boden ABC ₁	167	-	132	-	134	-	167	134	-	132	-	-	-	35	62,40	4,2	13,9	
Z1	Boden ABC ₂	167	-	133	-	133	-	167	133	-	133	-	-	-	62	62,54	4,2	13,9	
Z2	Boden ABC ₂	167	-	133	-	133	-	167	133	-	133	-	-	-	62	62,54	4,2	13,9	
Z3	Boden ABC ₂	167	-	133	-	133	-	167	133	-	133	-	-	-	62	62,54	4,2	13,9	
Z4	Boden ABC ₂	167	-	133	-	133	-	167	133	-	133	-	-	-	62	62,54	4,2	13,9	
Z5	Boden ABC ₂	167	-	133	-	133	-	167	133	-	133	-	-	-	62	62,54	4,2	13,9	

Tabelle 16 Überblick über die in den einzelnen Stofftransportpfadversuchen verwendeten Böden

Analytgehalte w_B , Kontaminationsalter und Applikationsmassen auf den C18-Disks (weitere Versuchsparameter siehe Tabelle 6 in Abschnitt 3.4.4)

^a Diese Angaben beruhen auf dem rechnerischen Ausgangs-Analytgehalt im künstlich kontaminierten Boden. Durch Verflüchtungsverluste während der Prozedur der künstlichen Kontamination (siehe Abschnitt 3.3.2) sowie durch Verluste durch Verflüchtigung und Sequestrierung während der Bodenalterung ist mit einer deutlich geringeren applizierten Analytmasse zu rechnen.

^b Summe der Masse aller Analyten pro cm² C18-Disk

B2 Versuchskomplex III: 2D-Sorption an C18

Tabelle 17 V2 und V3: Analytgehalte im Boden w_B [$\mu\text{g/g TS}$]

Alter der Kontamination 41 d; analysierte Korngrößenfraktion < 125 μm

Die Analytgehalte wurden mit der in Abschnitt 3.3.3 beschriebenen Flüssig-Extraktion ermittelt.

Analyt		Versuchsansatz			Mittelwert	Standardabweichung	
		a	b	c		absolut	relativ
Ar1a	[$\mu\text{g/g}$]	59,03	66,62	70,10	65,25	4,62	7,1%
nC10	[$\mu\text{g/g}$]	44,12	47,30	48,89	46,77	1,98	4,2%
PAK2	[$\mu\text{g/g}$]	68,89	72,27	72,98	71,38	1,79	2,5%
Ar2	[$\mu\text{g/g}$]	69,09	71,45	72,26	70,93	1,34	1,9%
2EtPAK	[$\mu\text{g/g}$]	88,51	91,08	93,24	90,94	1,94	2,1%
nC15	[$\mu\text{g/g}$]	46,34	49,80	49,89	48,68	1,65	3,4%
^a m_{Boden}	[g TS]	1,002	1,004	1,009	1,005	0,003	0,3%

^a Masse des pro Versuchsansatz applizierten Bodens

Tabelle 18 V5: Analytgehalte im Boden w_B [$\mu\text{g/g TS}$]

Alter der Kontamination 96 d; analysierte Korngrößenfraktion < 125 μm

Die Analytgehalte wurden mit der in Abschnitt 3.3.3 beschriebenen Flüssig-Extraktion ermittelt.

Analyt		Versuchsansatz			Mittelwert	Standardabweichung	
		a	b	c		absolut	relativ
Ar1a	[$\mu\text{g/g}$]	44,65	50,23	46,85	47,24	2,29	4,9%
nC10	[$\mu\text{g/g}$]	36,34	38,38	36,45	37,06	0,94	2,5%
PAK2	[$\mu\text{g/g}$]	65,52	63,92	63,37	64,27	0,91	1,4%
Ar2	[$\mu\text{g/g}$]	72,26	68,36	68,68	69,77	1,77	2,5%
2EtPAK	[$\mu\text{g/g}$]	92,52	88,83	86,60	89,32	2,44	2,7%
nC15	[$\mu\text{g/g}$]	44,26	42,00	42,32	42,86	0,10	2,3%
^a m_{Boden}	[g TS]	1,002	1,004	1,000	1,002	0,002	0,2%

^a Masse des pro Versuchsansatz applizierten Bodens

C Analytik

C1 Analyt-Stammlösung

Tabelle 19 Analytkonzentrationen in der Stammlösung (Lösemittel: Cyclohexan)

Analyt	Kurz-bezeichnung	Dichte	Reinsubstanz in 50 mL Stammlösung	Konzentration in der Stammlösung [g/L]
Cumol	Ar1a	0,86 g/ml	68,5 µl	1,1782
2-Ethyltoluol	Ar1b	0,887 g/ml	56,4 µl	1,0005
n-Decan	nC10	0,73 g/ml	68,5 µl	1,0001
trans-Decahydronaphthalin	cyclo C10	0,896 g/ml	55,8 µl	0,9999
Naphthalin	PAK2	1,14 g/cm ³	50,1 mg	1,002
Bicyclohexyl	cyclo C12	0,864 g/ml	57,9 µl	1,0005
Biphenyl	Ar2	1,04 g/cm ³	49,8 mg	0,996
2-Ethyl-naphthalin	2EtPAK	0,992 g/ml	50,4 µl	0,9999
n-Tetradecan	nC14	0,763 g/ml	65,5 µl	0,9995
n-Pentadecan	nC15	0,769 g/ml	65 µl	0,9997
n-Hexadecan	nC16	0,773 g/ml	64,7 µl	1,0003
Anthracen	PAK3	1,24 g/cm ³	50,3 mg	1,006
Benz(a)anthracen	PAK4	1,2 g/cm ³	50,2 mg	1,004

C2 Nichtlineare GC-MS-Kalibrierung

Tabelle 20 Nichtlineare GC-MS-Kalibrierung 2. Grades ($A = \alpha c^2 + \beta c + \gamma$);

inkl. Überprüfung der Voraussetzung zur Anwendung einer nichtlinearen Kalibrierfunktion zweiten Grades (nach DIN 8466-2 2004)^a

	Ar1a	nC10	PAK2	Ar2	2EtPAK	nC15
<i>Konzentrationen der Standardlösungen (mg/L)</i>						
c₁	1,18	5,89	11,78	17,67	23,56	29,46
c₂	1,00	5,00	10,00	15,00	20,00	25,00
c₃	1,00	5,01	10,02	15,03	20,04	25,05
c₄	1,00	4,98	9,96	14,94	19,92	24,90
c₅	1,00	5,00	10,00	15,00	20,00	25,00
c₆	1,00	5,00	10,00	15,00	19,99	24,99
<i>Peakflächen (Mittelwerte)</i>						
S1	145.387	635.215	1.158.487	1.531.585	1.879.907	2.100.277
S2	275.430	1.240.974	2.217.017	2.907.864	3.520.732	3.875.732
S3	244.900	1.130.865	2.108.579	2.797.653	3.452.732	3.881.766
S4	126.002	590.008	1.110.363	1.480.475	1.858.900	2.115.535
S5	125.538	604.217	1.155.594	1.550.112	1.955.861	2.221.659
S6	280.103	1.406.770	2.683.249	3.544.996	4.335.807	4.893.311
<i>Kenndaten der nichtlinearen Kalibrierung 2. Grades ($A = \alpha c^2 + \beta c + \gamma$)</i>						
Koeffizient α	-1380	-4095	-3372	-1589	-1632	-4495
Koeffizient β	111091	255400	238530	124085	129780	307998
Koeffizient γ	23255	43528	18468	9560	-670	-12422
R²	0,9996	0,9996	0,9996	0,9995	0,9995	0,9996
Prüfwert $\beta/2\alpha$^a	-40,25	-31,18	-35,37	-39,05	-39,76	-34,26

^a Notwendige Voraussetzung für die Verwendung einer Kalibrierfunktion der Form $A = \alpha c^2 + \beta c + \gamma$ ist, dass Minima und Maxima der Funktion außerhalb des Kalibrierbereichs liegen.

Es muss gelten: $\frac{\beta}{2\alpha} < c_1$ oder $\frac{\beta}{2\alpha} > c_6$.

C3 Nachweis- und Bestimmungsgrenzen

Tabelle 21 Nachweis- und Bestimmungsgrenzen (NG und BG)
ermittelt aus dem Signal-Rausch-Verhältnis^a

Analyt	NG [µg/L]	BG [µg/L]
Ar1a	6	19
Ar1b	9	26
nC10	9	26
cyclo C10	6	19
PAK2	7	22
cyclo C12	12	35
Ar2	3	9
2EtPAK	80	241
nC14	21	63
nC15	18	55
nC16	26	79
PAK3	17	51
PAK4	124	373

^a Die hier gezeigten Nachweis- und Bestimmungsgrenzen wurden beispielhaft für zwei GC-MS-Kalibrierungen ermittelt. Das zu Grunde liegende Vorgehen zur Berechnung ist in Abschnitt 3.7.4, die Berechnung selbst in der Datei *NG_BG* auf der beiliegenden Daten-DVD (*Anhang\3_Analytik*) zu finden.

D Effizienz der Flüssig-Extraktion der C18-Disks

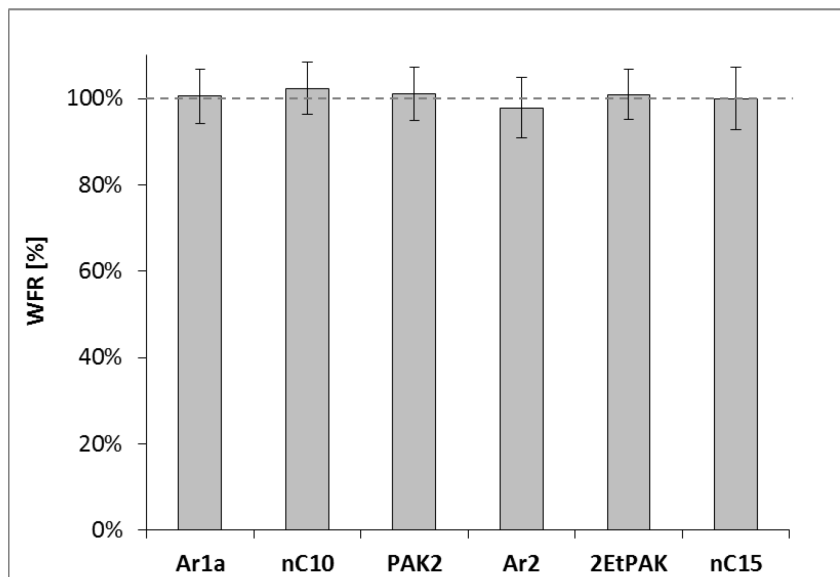


Abbildung 40 Wiederfindungsraten (WFR) der sorbierten Analyten nach einmaliger Extraktion des Adsorbens (C18-Disk) mit 5 mL Cyclohexan
(Details zum Extraktionsverfahren siehe Abschnitt 3.4.2.2)

E Versuchskomplex I: Asymmetrieeinfluss auf die Analytmassenverteilung

Theoretisch kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich durch den Einsatz der PTFE-Membran in den Kontaktversuchen der Transportweg der Analyten in die obere C18-Disk verlängert, und es so zu einer Asymmetrie im Versuchsaufbau kommt (siehe Abbildung 10 in Abschnitt 3.4.1.1). Der Einfluss der unterschiedlich langen Transportwege auf die Analytmassenverteilung zwischen der unteren und der oberen C18-Disk kann mit Hilfe des 1. Fick'schen Gesetzes abgeschätzt werden:

$$J = \frac{dm}{dt} = -DA \frac{\partial c}{\partial z} = \text{const.} \quad (\text{E-1})$$

mit: J = Analytmassenstrom [$\mu\text{g/h}$]
 m = Analytmasse [μg]
 t = Zeit [h]
 D = Diffusionskoeffizient [cm^2/s]
 A = Boden-C18-Kontaktfläche [cm^2]
 c = Analytkonzentration [$\mu\text{g}/\text{cm}^3$]
 z = Weglänge [cm]

Die nach Versuchsende zur oberen C18-Disk transportierte Analytmasse ergibt sich danach aus:

$$\frac{m_{\text{oben}}}{t} = -DA \frac{c_0}{z_{\text{oben}}} \quad (\text{E-2})$$

$$\Rightarrow m_{\text{oben}} \cdot z_{\text{oben}} = -DA \cdot c_0 \cdot t \quad (\text{E-3})$$

mit: m_{oben} = Analytmasse in der oberen C18-Disk nach Versuchsende [μg]
 t = Versuchszeit [h]
 D = Diffusionskoeffizient [cm^2/s]
 A = Fläche [cm^2]
 c_0 = Ausgangs-Analytkonzentration zum Zeitpunkt t_0 am Punkt z_0 [$\mu\text{g}/\text{cm}^3$]
 z_{oben} = Weglänge zwischen z_0 und der oberen C18-Disk [cm]

Analog dazu gilt für die in die untere C18-Disk transportierte Analytmasse:

$$\frac{m_{\text{unten}}}{t} = -DA \frac{c_0}{z_{\text{unten}}} \quad (\text{E-4})$$

$$\Rightarrow m_{\text{unten}} \cdot z_{\text{unten}} = -DA \cdot c_0 \cdot t \quad (\text{E-5})$$

mit: m_{unten} = Analytmasse in der unteren C18-Disk nach Versuchsende [μg]
 t = Versuchszeit [h]
 D = Diffusionskoeffizient [cm^2/s]
 A = Fläche [cm^2]
 c_0 = Analytausgangskonzentration zum Zeitpunkt t_0 am Punkt z_0 [$\mu\text{g}/\text{cm}^3$]
 z_{unten} = Weglänge zwischen z_0 und der unteren C18-Disk [cm]

Betrachtet man nur den Luftpfad, sind die Faktoren D , A , c_0 und t in den Gleichungen (E-3) und (E-5) gleich groß. Es ergibt sich:

$$m_{oben} \cdot z_{oben} = m_{unten} \cdot z_{unten} \quad (E-6)$$

Das Verhältnis der adsorbierten Massen m_{oben} und m_{unten} wird also nur von den unterschiedlichen Transportwegen z_{unten} und z_{oben} bestimmt:

$$\Rightarrow \frac{m_{oben}}{m_{unten}} = \frac{z_{unten}}{z_{oben}} \quad (E-7)$$

Auf die C18-Disk wurde eine Bodenschicht von etwa 0,6 mm Dicke appliziert¹⁷¹. Die mittlere Weglänge der Analyten durch den Boden beträgt demnach etwa 0,3 mm ($\triangleq z_{unten}$). Die PTFE-Membran hat eine Dicke von 0,03 mm und verlängert den Weg nach oben damit um 10 % ($z_{oben} = 0,33$ mm). Der Quotient aus dem Weg zur unteren C18-Disk und dem Weg zur oberen C18-Disk beträgt also, gemäß Gleichung E-7, 0,3 mm/0,33 mm. Das entspricht einem prozentualen Verhältnis von 48 % zu 52 %; siehe Gleichung E-8.

$$\Rightarrow \frac{m_{oben}}{m_{unten}} = \frac{0,3 \text{ mm}}{0,33 \text{ mm}} \triangleq \frac{48 \%}{52 \%} \quad (E-8)$$

Gemäß diesem theoretischen Ansatz kann sich ein Analytmassenanteil von bis zu 52 % in der unteren C18-Disk allein auf Grund der Asymmetrie des Versuchsansatzes ergeben. Analytmassenanteile oberhalb von 52 % können jedoch nicht mehr ausschließlich auf die Asymmetrie des Versuchsansatzes zurückgeführt werden.

Auf Grund der Komplexität der Austauschvorgänge sowie der, trotz relativ dünner Schichtstärke des Bodens geringfügigen, am Beispiel berechneten prozentualen Ungleichverteilung, wurde bei den durchgeführten Kontaktversuchen von einer nahezu symmetrischen Anordnung ausgegangen.

Die Ergebnisse der Kontaktversuche (siehe Abschnitt 4.1.1) weisen zudem deutlich höhere Ungleichverteilungen (als 52 % zu 48 %) der Analytmassen zwischen oberer und unterer C18-Disk auf, so dass die leichte Asymmetrie im Versuchsansatz der Kontaktversuche als alleinige Erklärung ohnehin nicht genügt und die Ursache in anderen Prozessen zu suchen ist.

¹⁷¹ Die Dicke der Bodenschicht z_B wurde folgendermaßen berechnet: $z_B = \frac{m_B}{A_{C18} \cdot \rho_B}$.

Dabei betrug die eingewogene Bodenmasse $m_B = 1$ g, die gemessene C18-Applikationsfläche $A_{C18} = 13,9$ cm² und die im Schüttversuch ermittelte Schüttdichte des Bodens $\rho_B = 1,175$ g/cm³.

F Versuchskomplex I: Wasserverluste durch Undichtigkeit

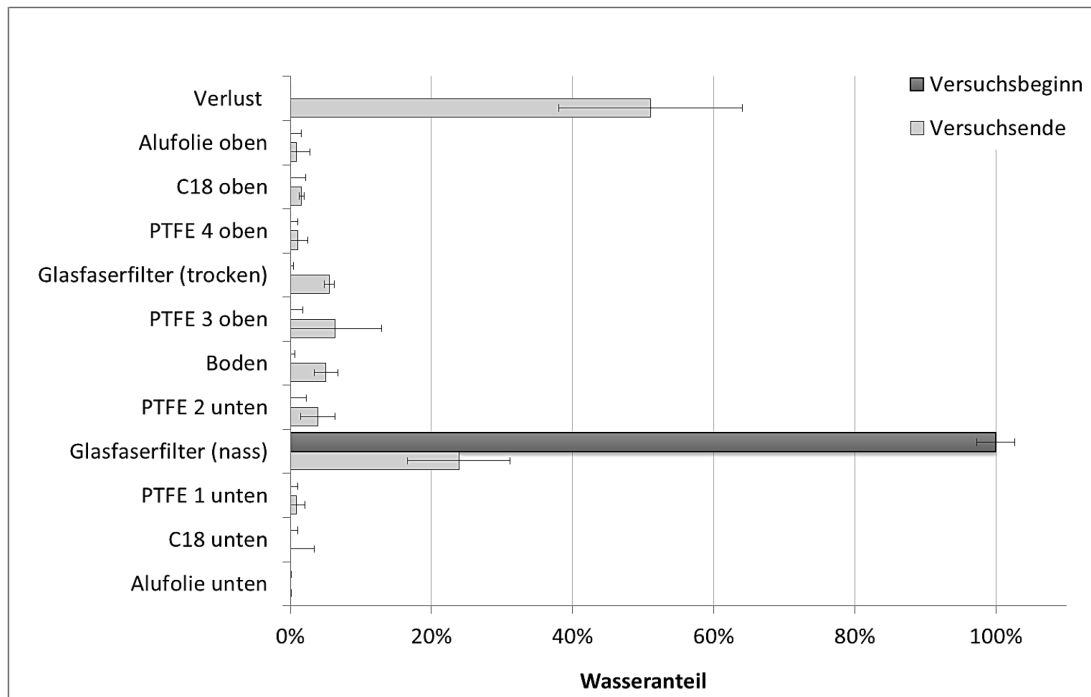
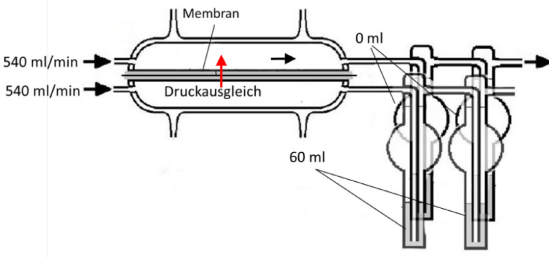
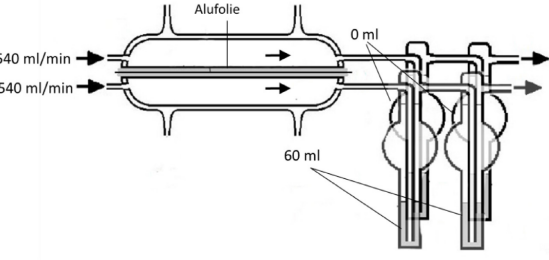
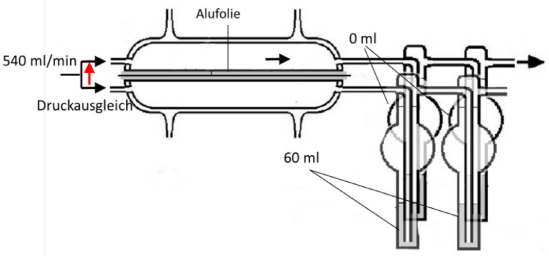


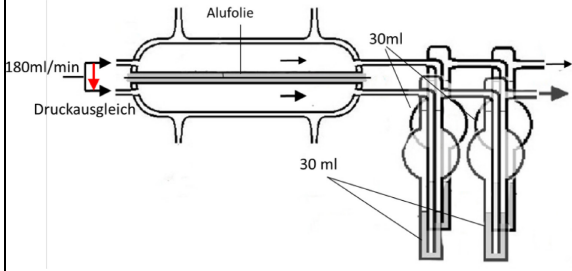
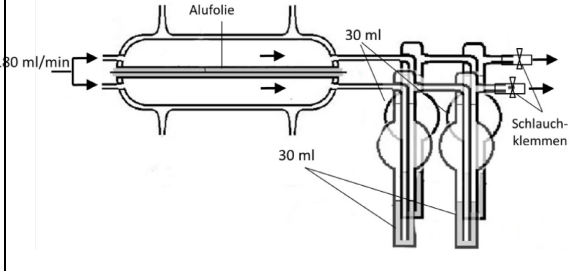
Abbildung 41 Wasserverteilung in den Versuchsansätzen der Wasserversuche (Versuchsaufbau siehe Abbildung 11 in Abschnitt 3.4.1.2) bei Versuchsbeginn und nach Versuchsende

G Versuchskomplex II: Vertikaler Druckausgleich in der DyGa-Zelle

Tabelle 22 Versuchsaufbau und Ergebnisse der Untersuchungen zu den vertikal gerichteten, konvektiven Druckausgleichsströmen in der DyGa-Zelle (siehe Abschnitt 4.2.2.1)

Versuchsaufbau	in der Zelle Δp [mbar]		in den Wasch- flaschen Beobach- tungen	Interpretationen/ Schlussfolgerungen
	oben	unten		
	6	6	keine Blasen unten	<p>Trotz des großen induzierten Gegendruckunterschieds ist $p_{\text{unten}} = p_{\text{oben}}$ und der N_2-Volumenstrom verlässt die Zelle ausschließlich über den oberen Zellausgang.</p> <p>⇒ Es findet ein vertikal gerichteter Volumen- und Druckausgleichsstrom durch die Membran statt.</p>
	4	37	Blasen- bildung unten	<p>Ersetzt man die Membran durch gasundurchlässige Alufolie (alle anderen Einstellungen bleiben gleich), wird der vertikale Druckausgleichsstrom verhindert und der Druckunterschied ist innerhalb der Zelle messbar.</p>
	5	5	keine Blasen unten	<p>Im Bereich der Gaszuführung wird ein Y-Stück eingesetzt (statt der bisher voneinander unabhängigen Volumenstromregulierung oben und unten). Das führt zu einem Druckausgleich über das Y-Stück; innerhalb der Zelle herrschen ausgeglichene Druckverhältnisse. Nachteil: Die Volumenströme oben und unten sind sehr unterschiedlich (in diesem Fall unten = 0 und oben der gesamte Volumenstrom).</p>

Fortsetzung von Tabelle 22

Versuchsaufbau	in der Zelle Δp [mbar]		in den Wasch- flaschen	Interpretationen/ Schlussfolgerungen
	oben	unten	Beobach- tungen	
	29	29	Blasen unten, kaum Blasen oben	Auch beim Befüllen beider Waschflaschen mit dem gleichen Cyclohexan- Volumen sind die Volumen- ströme oben und unten leicht unterschiedlich. Offensichtlich liegt der unterschiedliche Gegendruck in der Bauweise der Waschflaschen (Glasfritte) begründet.
	35	35	nahezu gleiche Blasen- bildung oben und unten	Die hinter den Waschflaschen angebrachten dünnen Schläuche mit Schlauchklemmen erlauben eine manuelle Regulierung des Gegendrucks und somit auch der Volumenströme, bei ausgeglichenem Zellinnenraumdruck.

Trotz der Modifikationen im Versuchsaufbau (Y-Stück und Schlauchklemmen) kann das Auftreten eines vertikalen Druckausgleichsströms nicht komplett ausgeschlossen werden, wenn die Alufolie durch eine gasdurchlässige Membran ersetzt wird.

H Versuchskomplex III: Adsorptions-/Desorptionszyklen im offenen System

Neben dem Stofftransport über den direkten Kontakt des Bodens mit der C18-Oberfläche¹⁷² kommt eine weitere Interpretationsmöglichkeit für Analytmassenanteile über 50 %¹⁷³ in Frage, die hier kurz vorgestellt und diskutiert wird:

Der von der C18-Disk desorbierende Analytmassenstrom diffundiert zurück in den Boden, bevor er in die darüber liegende Umgebungsluft gelangt und dort abtransportiert wird. Bei seiner Passage durch den Boden hindurch ist es möglich, dass ein Teil der Analytmoleküle wieder vom Boden adsorbiert wird. Im weiteren Verlauf der Expositionszeit kann der Analyt dann erneut vom Boden desorbieren, zum wiederholten Mal auf die C18-Disk diffundieren und dort adsorbiert werden. Es ist denkbar, dass mehrere dieser Adsorptions-/Desorptionszyklen zwischen dem Boden und der C18-Disk durchlaufen werden, welche dann in einem erhöhten Analytmassenanteil von über 50 % auf der C18-Disk resultieren können.

Gegen diese Art der Interpretation sprechen allerdings die in Abschnitt 4.1.1 gezeigten Ergebnisse (siehe Abbildung 19 und Abbildung 20). Die dort durchgeführten Versuche fanden in einem geschlossenen, annähernd symmetrischen System statt und hatten zum Teil klare asymmetrische Analytmassenverteilungen zum Ergebnis. Diese lassen sich nicht mit dem soeben beschriebenen Prozess der Adsorptions-/Desorptions-Zirkulation erklären, da dieser ebenfalls symmetrisch, also sowohl oberhalb als auch unterhalb des Bodens, aufgetreten wäre und sich somit ausgeglichen hätte.

Es kann zwar nicht ausgeschlossen werden, dass es zu einer Adsorptions-/ Desorptions-Zirkulation zwischen dem Boden und der C18-Disk kommen kann, es erscheint jedoch wahrscheinlich, dass dieser Prozess im Vergleich zum Stofftransport über den direkten Kontakt des Bodens mit der C18-Oberfläche einen geringen Einfluss auf die Analytmassenverteilung nach ihrer Desorption vom Boden hat. Deshalb wird für die weitere Interpretation der Versuchsergebnisse im Abschnitt 4.3 eine mögliche Adsorptions-/Desorptionszirkulation nicht berücksichtigt.

¹⁷² siehe Abschnitt 4.1.4 und Diskussion am Ende von Abschnitt 4.3.1

¹⁷³ siehe nC10 nach 0,5 h und 1 h Expositionszeit in Abbildung 26a in Abschnitt 4.3.1

I FDSP-Modellierung (zu Versuchskomplex III)

I1 FDSP-Simulationsszenarien

Tabelle 23 FDSP-Simulationsszenarien: Überblick

Nr. #	Analyt	Temp. [°C]	experimenteller Input aus...		Simulationsrechnung		Proben aufgabe		Simulations- strategie
			offen	geschlossen	ohne Evap. ^a	mit Evap.	stat	dyn	
#01	Ar1a	24		x		x	x		Strategie 2
#02	Ar1a	24		x		x		x	Strategie 2
#03	nC10	24		x		x	x		Strategie 2
#04	nC10	24		x		x		x	Strategie 2
#05	PAK2	24		x		x	x		Strategie 2
#06	PAK2	24		x		x		x	Strategie 2
#07	Ar2	24		x		x	x		Strategie 2
#08	Ar2	24		x		x		x	Strategie 2
#09	2EtPAK	24		x		x	x		Strategie 2
#10	2EtPAK	24		x		x		x	Strategie 2
# 41	2EtPAK	12	x		x		x		Strategie 1
# 41a	2EtPAK	12	x			x	x		Strategie 1 mit FDSP-Korr.
# 42	2EtPAK	12	x		x			x	nicht verwendet
# 43	2EtPAK	12		x		x	x		Strategie 2
# 44	2EtPAK	24	x		x		x		Strategie 1
# 44a	2EtPAK	24	x			x	x		Strategie 1 mit FDSP-Korr.
# 45	2EtPAK	24	x		x			x	Strategie 1 mit FDSP-Korr.
# 46	2EtPAK	24		x		x	x		Strategie 2
# 47	2EtPAK	24		x		x		x	Strategie 2
# 48	2EtPAK	32	x		x		x		Strategie 1
# 48a	2EtPAK	32	x			x	x		Strategie 1 mit FDSP-Korr.
# 49	2EtPAK	32	x		x			x	nicht verwendet
# 50	2EtPAK	32		x		x	x		Strategie 2

^a Die FDSP-Berechnung ohne Evaporation wurde durch die Eingabe von $p_0 = 0$ simuliert.

I2 FDSP-Simulationsergebnisse

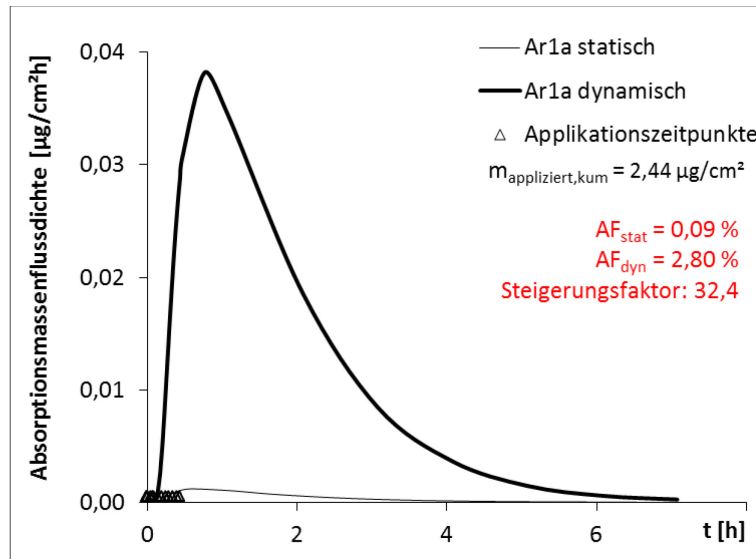


Abbildung 42 Dermale Absorptionsmassenflussdichte von Ar1a bei statischer und dynamischer Analytapplikation (FDSP-Simulation, Strategie 2); siehe auch Tabelle 14

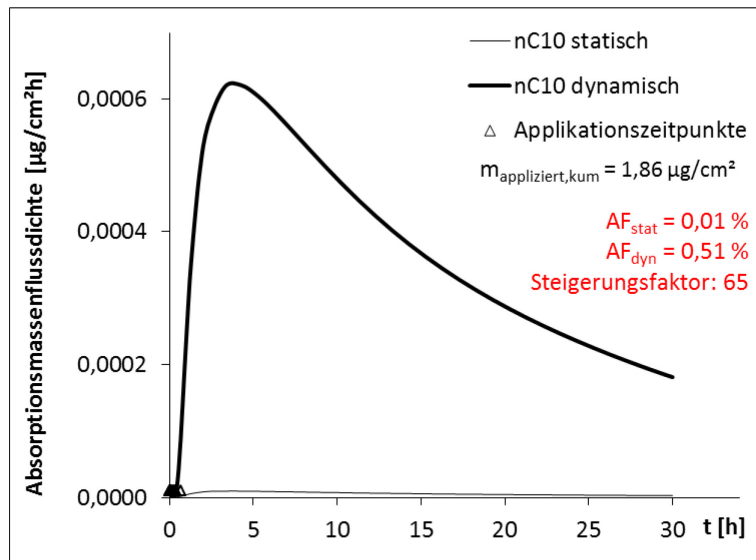


Abbildung 43 Dermale Absorptionsmassenflussdichte von nC10 bei statischer und dynamischer Analytapplikation (FDSP-Simulation, Strategie 2); siehe auch Tabelle 14

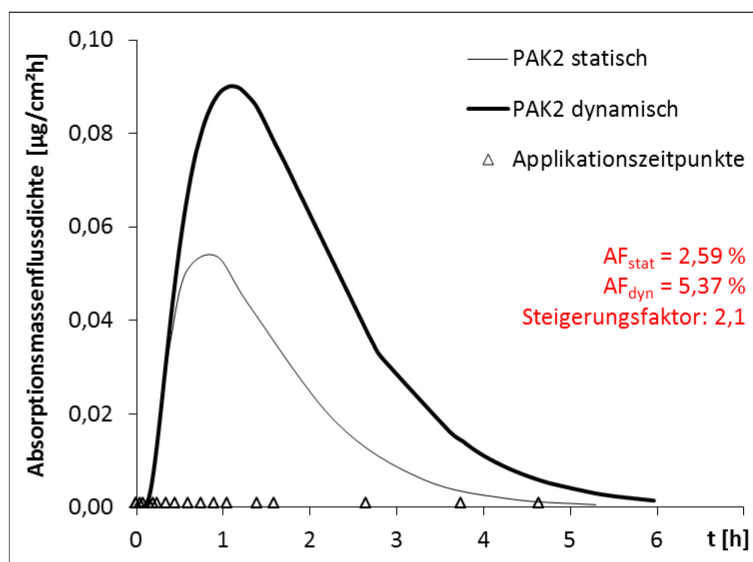


Abbildung 44 Dermale Absorptionsmassenflussdichte von PAK2 bei statischer und dynamischer Analytapplikation (FDSP-Simulation, Strategie 2); siehe auch Tabelle 14

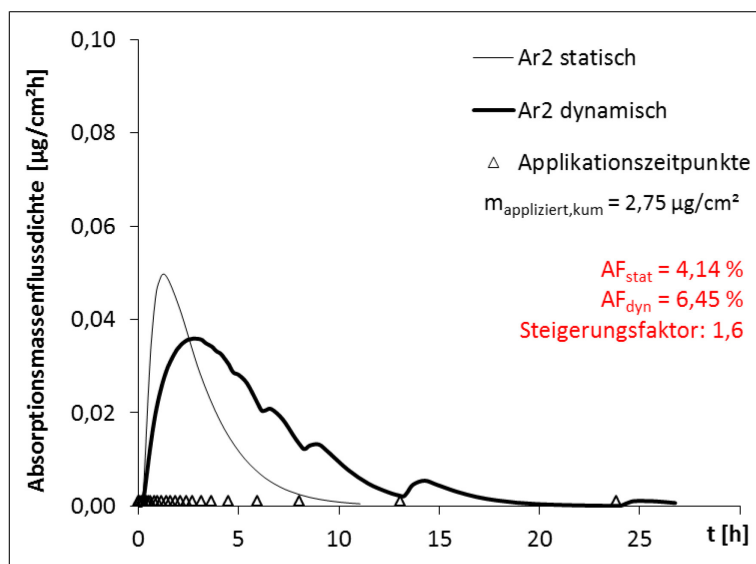


Abbildung 45 Dermale Absorptionsmassenflussdichte von Ar2 bei statischer und dynamischer Analytapplikation (FDSP-Simulation, Strategie 2); siehe auch Tabelle 14

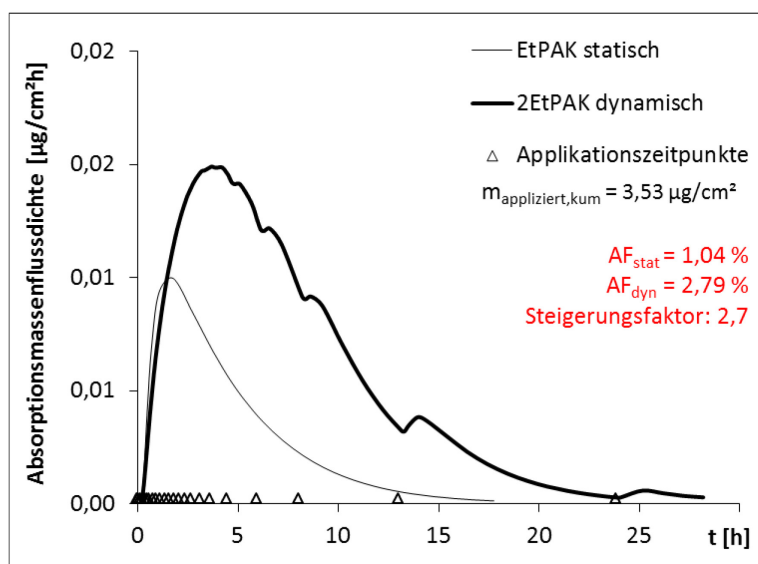


Abbildung 46 Dermale Absorptionsmassenflussdichte von 2EtPAK bei statischer und dynamischer Analytapplikation (FDSP-Simulation, Strategie 2); siehe auch Tabelle 14

J Daten

In den folgenden Abschnitten J1–J3 sind die in den Abbildungen gezeigten Messwerte tabellarisch zusammengestellt.

J1 Daten zu Versuchskomplex I: Stofftransportpfade

Tabelle 24 Daten zu Abbildung 19

Analytmassenverteilung in den C18-Disks nach Kontaktversuch

Analyt	Trägermaterial	Zeit [d]	Analytmassenverteilung		Standard- abweichung s	Versuchs- bezeichnung
			C18 _{oben}	C18 _{unten}		
Ar1a	Filter	4,9	50,3%	49,7%	3,7%	V1
Ar1a	Boden A	4,7	50,6%	49,4%	1,3%	V3
Ar1b	Filter	4,9	50,5%	49,5%	3,0%	V1
nC10	Filter	4,9	52,7%	47,3%	1,1%	V1
nC10	Boden C	3,0	48,5%	51,5%	1,7%	V7
cyclo C10	Filter	4,9	52,5%	47,5%	0,7%	V1
PAK2	Filter	4,9	52,1%	47,9%	1,6%	V1
PAK2	Boden B	3,0	49,9%	50,1%	1,2% ^a	V5
cyclo C12	Filter	4,9	52,2%	47,8%	1,9%	V1
Ar2	Filter	4,9	50,9%	49,1%	3,8%	V1
Ar2	Boden A	4,7	49,4%	50,6%	1,3%	V3
2EtPAK	Filter	4,9	51,6%	48,4%	1,9%	V1
2EtPAK	Boden B	3,0	48,1%	51,9%	1,3% ^a	V5
nC14	Filter	4,9	47,9%	52,1%	2,5%	V1
nC15	Filter	4,9	38,7%	61,3%	2,7%	V1
nC15	Boden C	3,0	28,5%	71,5%	2,4%	V7
nC16	Filter	4,9	32,5%	67,5%	2,8%	V1
PAK3	Filter	4,9	36,7%	63,3%	2,4%	V1
PAK4	Filter	4,9	25,4%	74,6%	6,1%	V1

^a Spannweite

Tabelle 25 Daten zu Abbildung 20

Einfluss der Expositionszeit auf die Analytmassenverteilung in den C18-Disks nach Kontaktversuch

Analyt	Zeit	Analytmassenverteilung		Standard- abweichung s	Versuchs- bezeichnung
		C18 _{oben}	C18 _{unten}		
Ar1a	1 h	46,2%	53,8%	0,2%	Z1
Ar1a	6 h	48,9%	51,1%	2,4%	Z2
Ar1a	12 h	48,7%	51,3%	2,5%	Z3
Ar1a	24 h	50,1%	49,9%	1,2%	Z4
Ar1a	5 d	50,6%	49,4%	1,3%	V3
Ar1a	9 d	50,2%	49,8%	0,2%	Z5
nC10	1 h	33,5%	66,5%	0,7%	Z1
nC10	6 h	48,0%	52,0%	1,5%	Z2
nC10	12 h	48,5%	51,5%	2,2%	Z3
nC10	24 h	49,3%	50,7%	1,3%	Z4
nC10	3 d	48,5%	51,5%	1,7%	V7
nC10	9 d	49,8%	50,2%	0,1%	Z5
PAK2	1 h	33,5%	66,5%	0,5%	Z1
PAK2	6 h	43,2%	56,8%	1,4%	Z2
PAK2	12 h	47,2%	52,8%	2,4%	Z3
PAK2	24 h	49,6%	50,4%	0,6%	Z4
PAK2	3 d	49,9%	50,1%	2,4% ^a	V5
PAK2	9 d	49,5%	50,5%	0,1%	Z5
Ar2	1 h	25,1%	74,9%	1,0%	Z1
Ar2	6 h	27,4%	72,6%	1,1%	Z2
Ar2	12 h	31,7%	68,3%	4,2%	Z3
Ar2	24 h	31,8%	68,2%	1,3%	Z4
Ar2	5 d	49,4%	50,6%	1,3%	V3
Ar2	9 d	48,2%	51,8%	0,6%	Z5
2EtPAK	1 h	24,5%	75,5%	0,8%	Z1
2EtPAK	6 h	26,5%	73,5%	1,0%	Z2
2EtPAK	12 h	30,6%	69,4%	4,3%	Z3
2EtPAK	24 h	30,7%	69,3%	1,2%	Z4
2EtPAK	3 d	48,1%	51,9%	2,5% ^a	V5
2EtPAK	9 d	47,8%	52,2%	0,5%	Z5
nC15	1 h	13,9%	86,1%	0,4%	Z1
nC15	6 h	15,3%	84,7%	0,9%	Z2
nC15	12 h	18,7%	81,3%	3,9%	Z3
nC15	24 h	16,3%	83,7%	0,9%	Z4
nC15	3 d	28,5%	71,5%	2,4%	V7
nC15	9 d	24,4%	75,6%	1,1%	Z5

^a Spannweite

Tabelle 26 Daten zu Abbildung 21

Analytmassenverteilung in den C18-Disks nach den Wasserversuchen im Vergleich zu den Kontaktversuchen

Analyt		Zeit [d]	Analytmassenverteilung		Standardabweichung s	Versuchsbezeichnung
			C18 _{oben}	C18 _{unten}		
Ar1a	Kontakt	4,7	50,6%	49,4%	1,3%	V3
nC10	Kontakt	3,0	48,5%	51,5%	1,7%	V7
PAK2	Kontakt	3,0	49,9%	50,1%	2,4% ^a	V5
Ar2	Kontakt	4,7	49,4%	50,6%	1,3%	V3
2EtPAK	Kontakt	3,0	48,1%	51,9%	2,5% ^a	V5
nC15	Kontakt	3,0	28,5%	71,5%	2,4%	V7
Ar1a	Wasser	4,7	50,8%	49,2%	1,3%	V4
nC10	Wasser	4,0	51,5%	48,5%	1,8%	V8
PAK2	Wasser	4,0	50,1%	49,9%	6,4%	V6
Ar2	Wasser	4,7	61,3%	38,7%	7,3%	V4
2EtPAK	Wasser	4,0	84,8%	15,2%	4,0%	V6
nC15	Wasser	4,0	98,8%	1,2%	0,0%	V8

^a Spannweite

Tabelle 27 Daten zu Abbildung 22

Analytmassenverteilung in den C18-Disks nach den Schweißversuchen im Vergleich zu den Wasserversuchen

Analyt		Zeit [d]	Analytmassenverteilung		Standardabweichung s	Versuchsbezeichnung
			C18 _{oben}	C18 _{unten}		
Ar1a	Wasser	4,7	50,8%	49,2%	1,3%	V4
nC10	Wasser	4,0	51,5%	48,5%	1,8%	V8
PAK2	Wasser	4,0	50,1%	49,9%	6,4%	V6
Ar2	Wasser	4,7	61,3%	38,7%	7,3%	V4
2EtPAK	Wasser	4,0	84,8%	15,2%	4,0%	V6
nC15	Wasser	4,0	98,8%	1,2%	0,0%	V8
Ar1a	Schweiß	3,8	60,4%	39,6%	7,5% ^a	V9
nC10	Schweiß	3,8	70,8%	29,2%	8,5%	V9
PAK2	Schweiß	3,8	58,4%	41,6%	7,8%	V9
Ar2	Schweiß	3,8	86,4%	13,6%	1,8%	V9
2EtPAK	Schweiß	3,8	91,7%	8,3%	0,9%	V9
nC15	Schweiß	3,8	100,0%	0,0%	0,0%	V9

^a Spannweite

J2 Daten zu Versuchskomplex II: DyGa-Zelle

Tabelle 28 Daten zu Abbildung 23

Kinetik der Stoffübergangsschritte Bodendesorption, Membrandurchgang und Verflüchtigung in der DyGa-Zelle am Beispiel von 2-Ethyltoluol (Ar1b)

t [min]	m _{kor} [µg]	WFR [%]	Reaktionskinetik		
			0. Ordnung	1. Ordnung	2. Ordnung
			WFR _{norm}	ln(WFR _{norm})	1/WFR _{norm}
<i>K1 – Bodendesorption</i>					
0	0,00	0,0%			
5	326,38	2,0%	9,1%	-2,40	11,00
10	1122,78	5,0%	22,7%	-1,48	4,40
15	1437,36	7,0%	31,8%	-1,15	3,14
20	1955,45	9,0%	40,9%	-0,89	2,44
25	2266,21	10,0%	45,5%	-0,79	2,20
30	2573,43	12,0%	54,5%	-0,61	1,83
40	3019,87	14,0%	63,6%	-0,45	1,57
50	3797,76	17,0%	77,3%	-0,26	1,29
60	4253,66	19,0%	86,4%	-0,15	1,16
70	4595,03	21,0%	95,5%	-0,05	1,05
80	4845,77	22,0%	100,0%	0,00	1,00
90	4706,83	22,0%			
<i>K2 – Membrandurchgang</i>					
0	0,00	0,0%			
5	57,33	2,2%	2,4%	-3,71	41,06
10	319,74	12,3%	13,6%	-2,00	7,36
15	1227,56	47,2%	52,2%	-0,65	1,92
20	1697,10	65,2%	72,1%	-0,33	1,39
30	2076,95	79,9%	88,2%	-0,13	1,13
40	2233,67	85,9%	94,9%	-0,05	1,05
50	2353,74	90,5%	100,0%	0,00	1,00
60	2432,93	93,5%			
70	2390,19	91,9%			
80	2492,18	95,8%			
90	2601,00	100,0%			
<i>K3 – Verflüchtigung</i>					
0	0,00	0,0%			
5	23,65	0,9%	1,1%	-4,55	94,95
10	103,34	4,0%	4,6%	-3,08	21,73
15	511,86	19,7%	22,8%	-1,48	4,39
20	1435,94	55,2%	64,0%	-0,45	1,56
25	1827,33	70,3%	81,4%	-0,21	1,23
30	2042,70	78,5%	91,0%	-0,09	1,10
40	2245,15	86,3%	100,0%	0,00	1,00
50	2423,49	93,2%			
60	2530,64	97,3%			
70	2544,88	97,8%			
80	2601,00	100,0%			
90	2425,50	93,3%			

Tabelle 29 Daten zu Abbildung 25

Verteilungsversuch – Analytmassenanteil auf der Applikationsseite der DyGa-Zelle in Abhängigkeit vom N₂-Volumenstrom

	N ₂ -Volumenstrom [mL/min]			
	20	90	140	180
<i>Analytmassenanteil auf Applikationsseite</i>				
Ar1a	35%	62%	47%	54%
nC10	69%	77%	93%	93%
Ar1b	27%	73%	62%	74%
<i>Standardabweichungen s</i>				
Ar1a	20%	7%	4%	7%
nC10	19%	4%	2%	2%
Ar1b	22%	5%	4%	4%

J3 Daten zu Versuchskomplex III: 2D-Sorption an C18

Tabelle 30 Daten zu Abbildung 26

2D-Sorption an C18-Disks: Adsorbierter, prozentualer Analytmassenanteil w_{C18} in Abhängigkeit von der Expositionszeit (offenes System, $T = 32\text{ °C}$)

Analyt	Expositionszeit t [h]				
	0,5	1	3	6	24
<i>Mittelwerte w_{C18} [%]</i>					
Ar1a	45,91	20,66	10,59	0,00	0,00
nC10	63,78	56,86	36,24	0,00	0,00
PAK2	31,54	39,84	47,68	42,47	19,45
Ar2	10,88	13,74	23,13	27,77	30,53
2EtPAK	10,76	13,87	23,44	28,83	32,00
nC15	9,36	10,79	16,05	18,94	21,03
<i>Standardabweichungen s [%]</i>					
Ar1a	2,03	6,96	2,41	0,00	0,00
nC10	0,95	1,08	2,63	0,00	0,00
PAK2	0,61	1,74	5,29	2,61	0,67
Ar2	0,12	0,45	5,14	3,88	2,30
2EtPAK	0,12	0,55	4,93	3,54	2,49
nC15	0,48	0,25	3,01	2,35	2,44

Tabelle 31 Daten zu Abbildung 28

Evaporations-/Absorptions-Verhältnis χ in Abhängigkeit von der Temperatur berechnet mit dem FDSP-Calculator (Fedorowitz et al. 2011) auf Grundlage der mit EPI Suite berechneten Dampfdrücke $p_D(T)$

Analyt	12 °C		24 °C		32 °C	
	χ	p_D [kPa]	χ	p_D [kPa]	χ	p_D [kPa]
Ar1a	1013	197	2304	448,0	3816	742
nC10	3219	92,8	7491	216,0	12590	363
PAK2	6,59	1,24	21,25	4,83	59,51	11,2
Ar2	2,44	0,210	10,37	0,891	25,25	2,17
2EtPAK	10,28	0,668	33,09	2,15	66,85	4,42
nC15 ^a	66,85	0,583	206,31	1,86	419,28	3,78

^a mit K_{OW} 5,5 statt 7,71 Pa (5,5 ist der maximal mögliche Wert, der eingegeben werden kann)

Tabelle 32 Daten zu Abbildung 29

Temperatureinfluss auf die Höhe des dermal resorptionsverfügbaren Analytmassenanteils – dargestellt durch den am C18 adsorbierten prozentualen Analytmassenanteil w_{C18} im offenen System

Analyt	Expositionszeit [h]					
	0,08333	0,5	1	3	6	24
12°C (V3)						
<i>Mittelwerte w_{C18} [%]</i>						
Ar1a	n.b.	51,76	38,99	17,36	5,49	0,00
nC10	n.b.	64,72	57,24	39,06	18,43	2,04
PAK2	n.b.	30,56	35,42	41,42	37,21	22,74
Ar2	n.b.	9,65	11,24	15,11	16,41	24,82
2EtPAK	n.b.	10,54	12,51	16,90	18,97	27,47
nC15	n.b.	7,85	8,41	9,97	10,56	15,89
12°C (V3)						
<i>Standardabweichungen s [%]</i>						
Ar1a	-	1,51	1,14	3,05	0,16	0,00
nC10	-	1,89	2,40	3,08	0,66	0,16
PAK2	-	1,49	5,22	0,51	0,44	0,41
Ar2	-	0,60	1,87	0,61	0,10	3,26
2EtPAK	-	0,70	2,08	0,68	0,29	3,67
nC15	-	0,31	1,07	0,31	0,49	3,35
24°C (V5)						
<i>Mittelwerte w_{C18} [%]</i>						
Ar1a	68,18	43,88	35,26	6,59	0,00	0,00
nC10	67,57	59,76	58,16	32,49	15,86	0,00
PAK2	37,40	44,29	55,78	49,33	43,57	12,76
Ar2	11,69	15,64	28,01	35,29	48,44	46,18
2EtPAK	12,27	17,39	29,05	37,43	49,56	46,76
nC15	8,06	11,50	17,57	24,05	34,94	45,23
24°C (V5)						
<i>Standardabweichungen s [%]</i>						
Ar1a	1,66	2,91	0,86	0,44	0,00	0,00
nC10	1,06	2,74	0,93	0,73	1,83	0,00
PAK2	3,48	1,73	2,06	0,77	0,84	0,29
Ar2	1,50	0,86	2,76	1,26	4,26	1,71
2EtPAK	1,49	0,77	2,40	1,47	3,34	1,60
nC15	0,53	0,13	1,00	0,94	2,70	2,33
32°C (V2)						
<i>Mittelwerte w_{C18} [%]</i>						
Ar1a	n.b.	45,91	20,66	10,59	0,00	0,00
nC10	n.b.	63,78	56,86	36,24	0,00	0,00
PAK2	n.b.	31,54	39,84	47,68	42,47	19,45
Ar2	n.b.	10,88	13,74	23,13	27,77	30,53
2EtPAK	n.b.	10,76	13,87	23,44	28,83	32,00
nC15	n.b.	9,36	10,79	16,05	18,94	21,03
32°C (V2)						
<i>Standardabweichungen s [%]</i>						
Ar1a	-	2,03	6,96	2,41	0,00	0,00
nC10	-	0,95	1,08	2,63	0,00	0,00
PAK2	-	0,61	1,74	5,29	2,61	0,67
Ar2	-	0,12	0,45	5,14	3,88	2,30
2EtPAK	-	0,12	0,55	4,93	3,54	2,49
nC15	-	0,48	0,25	3,01	2,35	2,44

n.b. = nicht bestimmt

Tabelle 33 Daten zu Abbildung 30

Temperatureinfluss auf die Bodendesorption – dargestellt durch den am C18 adsorbierten prozentualen Analytmassenanteil w_{C18} im geschlossenen System

Analyt	Expositionszeit [h]					
	0,08333	0,5	1	3	6	24
12°C (V5) <i>Mittelwerte w_{C18} [%]</i>						
Ar1a	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	84,00
nC10	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	86,44
PAK2	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	68,43
Ar2	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	44,23
2EtPAK	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	47,13
nC15	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	31,07
12°C (V5) <i>Standardabweichungen s [%]</i>						
Ar1a	-	-	-	-	-	4,10
nC10	-	-	-	-	-	2,13
PAK2	-	-	-	-	-	1,38
Ar2	-	-	-	-	-	2,28
2EtPAK	-	-	-	-	-	1,55
nC15	-	-	-	-	-	1,05
24°C (V5) <i>Mittelwerte w_{C18} [%]</i>						
Ar1a	83,43	93,21	94,61	100,00	105,90	93,56
nC10	77,30	90,09	92,47	98,44	102,34	99,43
PAK2	41,38	67,86	73,89	80,83	82,07	84,26
Ar2	13,26	26,69	34,57	51,98	62,11	77,07
2EtPAK	13,88	27,37	35,37	52,57	62,85	77,30
nC15	9,12	15,61	20,46	32,71	41,37	65,12
24°C (V5) <i>Standardabweichungen s [%]</i>						
Ar1a	3,35	4,83	1,18	4,99	7,10	3,45
nC10	0,49	3,65	1,57	2,26	4,52	2,37
PAK2	1,43	3,41	1,11	0,83	2,00	0,46
Ar2	0,45	1,74	0,22	2,14	1,78	0,23
2EtPAK	0,56	1,64	0,40	1,76	1,50	0,23
nC15	0,44	0,81	0,13	0,69	1,19	0,60
32°C (V5) <i>Mittelwerte w_{C18} [%]</i>						
Ar1a	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	104,64
nC10	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	105,84
PAK2	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	88,85
Ar2	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	84,53
2EtPAK	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	83,24
nC15	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	81,17
32°C (V5) <i>Standardabweichungen s [%]</i>						
Ar1a	-	-	-	-	-	2,45
nC10	-	-	-	-	-	1,15
PAK2	-	-	-	-	-	1,31
Ar2	-	-	-	-	-	1,19
2EtPAK	-	-	-	-	-	2,04
nC15	-	-	-	-	-	1,56

n.b. = nicht bestimmt

Tabelle 34 Daten zu Abbildung 31

Änderung des desorbierten ($^{\text{des}}\Delta w$), des evaporierten ($^{\text{evap}}\Delta w$) und des dermal resorptionsverfügbaren ($^{\text{DRV}}\Delta w$) Analytmassenanteils der sorptionskontrollierten Analyten innerhalb der beiden Temperaturintervalle a) ΔT_1 (12–24 °C) und b) ΔT_2 (24–32 °C) nach $t = 24$ h

Analyt	ΔT	Δw [%]		
		$^{\text{evap}}\Delta w$	$^{\text{des}}\Delta w$	$^{\text{DRV}}\Delta w$
Ar2	ΔT_1 : 12–24 °C	11,48	-32,83	21,36
	ΔT_2 : 24–32 °C	23,11	-7,46	-15,65
2EtPAK	ΔT_1 : 12–24 °C	10,88	-30,17	19,29
	ΔT_2 : 24–32 °C	20,70	-5,94	-14,76
nC15	ΔT_1 : 12–24 °C	4,72	-34,06	29,34
	ΔT_2 : 24–32 °C	40,25	-16,04	-24,21

Tabelle 35 Daten zu Abbildung 33 und Abbildung 35

FDSP-Simulationsrechnung: Simulationsstrategien (Strategie 1 mit und ohne Korrektur sowie Strategie 2) bei drei verschiedenen Temperaturen ($T = 12$ °C, 24 °C und 32 °C) am Beispiel von 2EtPAK

	FDSP-Szenario ^a	appliziert $^{\text{DRV}}w$ [%]	absorbiert AF [%]
<i>Strategie 1</i>			
12 °C	# 41	27,5	27,4
24 °C	# 44	46,8	46,8
32 °C	# 48	32	32
<i>Strategie 1 mit χ-Korrektur^b</i>			
12 °C	basierend auf # 41	27,5	2,74
24 °C	basierend auf # 44	46,8	1,42
32 °C	basierend auf # 48	32	0,47
<i>Strategie 1 mit FDSP-Korrektur</i>			
12 °C	# 41a	27,5	1,34
24 °C	# 44a	46,8	0,72
32 °C	# 48a	32	0,26
<i>Strategie 2</i>			
12 °C	# 43	47,1	2,3
24 °C	# 46	77,3	1,2
32 °C	# 50	98,6	0,74

^a Ein Überblick über alle FDSP-Simulationsszenarien ist in Tabelle 23 (Abschnitt I1) und, zusammen mit allen Simulationsergebnissen, auf der beiliegenden Daten-DVD unter *Anhang\4.3_Versuchskomplex III_2D-Sorption an C18\FDSP* zu finden.

^b χ -Werte für 2EtPAK wurden mit dem FDSP-Calculator berechnet (vgl. Tabelle 31).

Tabelle 36 Daten zu Abbildung 36

Prozentuale, am C18 adsorbierte 2EtPAK-Massenanteile (Messwerte) und exponentielle Anpassungen für das offene und das geschlossene System der 2D-Sorption an C18

Zeit [h]	<i>offenes System</i>		<i>geschlossenes System</i>	
	w_{C18} [%]	Standard-abweichung s [%]	w_{C18} [%]	Standard-abweichung s [%]
0,0833	12,27	1,49	13,88	0,56
0,5	17,39	0,77	27,37	1,64
1	29,05	2,40	35,37	0,40
3	37,43	1,47	52,57	1,76
6	49,56	3,34	62,85	1,50
24	46,76	1,60	77,30	0,23
<i>Kenndaten der exponentiellen Anpassung^a</i>				
y₀	72,23		46,9625	
A₁	-63,76		-42,0242	
t₁	2,1794		1,37173	
R²	0,93582		0,93655	

^a Die exponentielle Anpassung der Form $y = A_1 \cdot e^{\left(\frac{-x}{t_1}\right)} + y_0$ (mit $y = w_{C18}$ und $x = t$) wurde mit Origin 8 durchgeführt.